Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Selbach

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AUF AMINOSÄUREN IM HARN SCHWACHSINNIGER UND VERHALTENSGESTÖRTER KINDER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Wagner
aus Karlsruhe

1969

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Selbach

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen auf Aminosäuren im Harn schwachsinniger und verhaltensgestörter Kinder

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen
DOKTORWÜRDE
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
WOLFGANG WAGNER
aus Karlsruhe

Dekan:	Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. Karl Kanig
Korreferent:	Professor Dr. med. Hans Joachim Dulce

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. März 1969

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Einleitung und Fragestellung	5
B.	Methodik	6
I.	Materialien	6
II.	Harngewinnung und -standardisierung	7
III.	Chromatographie	8
	a. Eindimensionales Verfahren	8
	b. Zweidimensionales Verfahren	10
IV.	Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei Anwendung der Methode	11
V.	Probleme der Standardisierung und Auswertung	16
VI.	Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden	20
C.	Krankengut	26
D.	Ergebnisse	27
I.	Chromatographische Auffälligkeiten	27
II.	Krankengeschichten	31
	a. Krankengeschichte eines Phenylketonurikers	31
	b. Krankengeschichte eines Kindes mit erhöhter Serinausscheidung	32
	c. Krankengeschichte eines Mädchens mit Cystinurie	33
E.	Diskussion	36
I.	Allgemeines über den Aminosäurenstoffwechsel	36
II.	Hyperaminoazidurien (HAA)	40
	a. Begriff und Einteilung	40
	b. Symptomatologie und Diagnostikl	58
	1. Die Symptomatologie der Krankheiten mit HAA	58
	2. Einfache labor-diagnostische Hilfsmittel	61
	c. Ergebnisse früherer Reihenuntersuchungen	61
III.	Kritik der eigenen Ergebnisse	68

Seite

F. Zusammenfassung 74

Literatur 75

Dankeswort

Anhang: Abbildungen und Tabellen

Lebenslauf

A. Einleitung und Fragestellung

Durch die Beteiligung der Psychologen, Psychotherapeuten, Heilpädagogen und Soziologen an Diagnostik und Therapie erfährt die medizinische Ganzheitsmethode gerade in der Kinderpsychiatrie eine Betonung, wobei im Sinne einer mehrdimensionalen Diagnostik durch eine möglichst umfassende Einbeziehung aller körperlichen Krankheitszeichen die Einzelbefunde in eine adäquate Beziehung zueinander gebracht werden müssen x). Wenn die Forschung über die Organ-, Gewebs- und Zellularpathologie längst in die Dimension einer Molekularpathologie fort schritt, sollte dieser Entwicklung auch in der Klinik Rechnung getragen werden. In diesem Sinne hatten SELBACH und TRAPPE mittels Adsorptionsanalyse des Liquors bereits 1944 im neuro-psychiatrischen Fachgebiet gearbeitet.

Zur Erkennung der großen Gruppe von Stoffwechselkrankheiten, die seit GARROD als "Error of Metabolism" zusammengefaßt werden und häufig mit einer erhöhten Aminosäurenausscheidung einhergehen, wurde bisher in der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund und den psychiatrischen Anstalten West-Berlins lediglich die Eisenchlorid-Probe angewandt. Es war Aufgabe dieser Arbeit, zu überprüfen, ob mittels einer einfachen dünnschichtchromatographischen Methode die Auslesemöglichkeiten solcher Stoffwechselstörungen gesteigert werden können.

x) Nach der von Herrn Dr. G. NISSEN, Ärztlicher Direktor der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund, vertretenen Auffassung.

B. Methodik

I. Materialien

C. Desaga GmbH, Heidelberg:
Grundausrüstung für die Dünnschicht-Chromatographie
30 Trägerplatten 200 x 200 mm
Spray-Gun

E. Merck AG, Darmstadt:
Kieselgel H nach Prof. Stahl
Propanol (1) für Chromatographie
Butanol (1) für Chromatographie
Phenol zur Analyse
Aminosäuren für Chromatographie Satz I und II, Satz III
DL-Tryptophan, für biochemische Zwecke

Riedel de Haen AG, Berlin:
Äthylalkohol, absoluter, p. a. u. Chrom.
34 %iges Ammoniak, chem. rein, D_{20} 0,877
Leuchtpigment Z S Super für Dünnschicht-Chromatographie
Ninhydrin, p. a. u. Chrom.

Dr. Th. Schuchardt, GmbH, München:
DL-Glutamin, chem. rein
DL-Citrullin, chem. rein
L-Cystein, reinst

Serva Entwicklungslabor, Heidelberg:

DL-Homocystin, p. a., mesohaltig

Sonstiges:
3 kubische Glasaquarien mit der Seitenlänge 240 mm.

Die Einrichtung eines einfachen Kliniklabors stand zur Verfügung.

II. Harngewinnung und -standardisierung

a) Harngewinnung

Wir benutzten Nachturin. Den Kindern wurde zwischen 3 und 4 Uhr eine Harnprobe abverlangt, um Konzentrationsschwankungen infolge unkontrollierter Flüssigkeitszufuhr zu verringern. Die Untersuchungsproben wurden innerhalb weniger Stunden weiterverarbeitet. Jedem Reagenzglas wurde je ein Tropfen Toluol und Chloroform zugefügt[x]. Das Untersuchungsmaterial war so bei +5° C etwa zwei Wochen, bei -18° C monatelang haltbar.[xx] Tiefgekühlte Urine wurden vor dem Gebrauch geschüttelt, so daß der Bodensatz aufgeschwemmt wurde.

b) Harnstandardisierung

Die Chromatogramme erschienen einheitlicher, wenn aliquote Mengen, bezogen auf einen Kreatininstandard, aufgetragen wurden. Dazu wurden die Harnproben mit destilliertem Wasser auf einen Kreatiningehalt zwischen 100 und 200 mg% verdünnt (Tabelle 1). Der gewählte Wert wurde innerhalb der Untersuchungsreihe beibehalten. Bei Urinen geringeren Kreatiningehaltes wurde eine Verdünnung entsprechend einem Stammbruch (1/2, 1/3, 1/4 usw.) des gewählten Kreatininstandardes hergestellt; die Harnverdünnung mußte dann unter Zwischentrocknung entsprechend mehrfach aufgetragen werden. Zur Berechnung der Verdünnungen bedienten wir uns eines "Verdünnungskreuzes" (HUBER). Da auch jüngere Kinder in die Untersuchung einbezogen wurden, berücksichtigten wir die Kreatinausscheidung durch Bestimmung des Gesamtkreatiningehaltes der Harne.

Zur Bestimmung wurden je 1 ml Harn mit 1 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und bis zur Umwandlung des Kreatins in Kreatinin in verschlossenen Gläsern bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen-

x) Entsprechend der freundlichen Empfehlung von Herrn Professor Dr. Bickel, vor Gewinnung eines 24-Stunden-Harnes dem Sammelgefäß je 3 ml Toluol und Chloroform hinzuzufügen.

xx) Auch GLADTKE fand nach 14-tägigem Stehen bei +1-2° C keine Veränderung der Histidin- sowie der α-Amino-N-Ausscheidung der freien AS. POSER stellte eine Abnahme des Gehaltes an Glutamin und Glutaminsäure fest.

gelassen. Die Kreatininbestimmung erfolgte mittels der Reaktion nach JAFFE. Dazu wurden 1 ml des Harn-Salzsäure-Gemisches mit destilliertem Wasser 1:50 verdünnt und 1 ml der Verdünnung mit 1 ml 1,2 %iger Pikrinsäurelösung versetzt. 12 Minuten vor der Ablesung fügten wir 0,5 ml 10 %ige Natronlauge hinzu und füllten mit 2,5 ml destilliertem Wasser auf 5 ml auf. Die Ablesung erfolgte in einem Photometer bei 646 nm Wellenlänge und 20 mm Schichtdicke gegen einen Reagenzienleerwert. Ein ähnliches Vorgehen hat HIRSCH beschrieben.

III. Chromatographie

a) Eindimensionales Verfahren

Die Beschichtung der Platten erfolgte wie von STAHL und RANDERATH beschrieben. Wir bevorzugten Kieselgel H vor Kieselgel G (22 g auf 60 ml destillierten Wassers), da dieses sparsamer im Gebrauch ist, rascher trocknet und sich die Plattenränder leichter abstreifen lassen. Es wurde die aufsteigende Mehrfach-Chromatographie angewandt. Die Startlinie befand sich 3 cm oberhalb des unteren Plattenrandes. Bei punktförmigem Auftrag betrugen die Untersuchungsproben 0,003 bzw. 0,005 ml. Noch bessere Trennergebnisse ergab gelegentlich ein breiter, strichförmiger Auftrag mit Hilfe eines bei Hitze auf Borstenstärke ausgezogenen Plastikschlauches. Dieser wurde auf eine graduierte Mikropipette aufgesetzt; seine Spitze bog fast rechtwinklig von der Pipette ab. Bei punktförmigem Auftrag betrug die Anzahl der Untersuchungsproben je Platte 10 bis 14, durchschnittlich 12. Die Laufhöhe wurde mittels Bleistift strichförmig markiert. Bei Verwendung von n-Propanol und 34 %igem Ammoniak (70:30 v/v) wurde sie in etwa 90 bis 100 Minuten erreicht. Die Kammer wurde nicht vorgesättigt, so daß der erste Trennvorgang etwas länger dauerte als die folgenden. Die Zwischentrocknung der Platten erfolgte an der Luft, zur Beschleunigung oftmals bei mäßiger Hitze auf einem Dampfheizungskörper oder im geöffneten Wär-

meschrank. Bei dem angegebenen Fließmittelgemisch mußte die Chromatographie zur Erzielung optimaler Trennungen dreimal wiederholt werden.

Eine Vierfach-Chromatographie empfahl sich bei der Verwendung von n-Butanol/Äthanol/Wasser (60:40:40 v/v) als Fließmittel. Bei einer Laufhöhe von 10 cm wurden ebenfalls 90 bis 100 Minuten je Trennvorgang benötigt. Die Einfach-Chromatographie mit Chloroform/Methanol/17%igem Ammoniak (40:40:20 v/v) dauerte bei einer Laufstrecke von 12 cm 100 bis 120 Minuten; gelegentlich wurde auch eine Trennstrecke von 15 cm gewählt. Die Fließmittel-Kombination Phenol/Wasser (75:25 g/v) erreichte die Laufhöhe von 10 cm in 160 - 180 Minuten x).

Nach der Chromatographie wurden die getrockneten Platten für 10 Minuten bei 100° C bzw. 15 Minuten bei 80° C im geschlossenen Wärmeschrank belassen. Das Aufsprühen der Ninhydrin-Lösung erfolgte aus etwa 50 cm Abstand nach leichtem Abkühlen der Platten. Als Sprühreagenz diente die Ninhydrin-Lösung von 600 mg in 200 ml n-Butanol bei Zusatz von 6 ml Eisessig (STAHL). Die Farbentwicklung setzte nach Sekunden ein; abgelesen wurde nach 1 - 2 Stunden.

Als auffällig und weiterer Untersuchung bedürftig wurden Harne bezeichnet, deren Chromatogramme entweder insgesamt stärker ausgeprägt waren oder bei denen, im Vergleich zu den Trennergebnissen auf der gleichen Platte, einzelne Flecken verstärkt hervortraten (Tabelle 2 und 3). Verstärkungen oder seltener auch Abschwächungen wurden danach eingeteilt, ob sie im Fleckenkomplex mit gewöhnlich stärkerer Farbintensität ("Hauptkomplex"), oberhalb oder unterhalb dieses Bereiches lagen (Bildtafel, Tabelle 4). Sonderflecken konnten auch durch ihre Lage zu mituntersuchten Testaminosäuren charakterisiert werden. Die Testsubstanzen wurden in n/10 Salzsäure gelöst und in

x) Phenolentfernung: siehe zweidimensionales Verfahren.

Mengen von 1 bis 4 γ aufgetragen. Wegen der Wechselhaftigkeit der Laufhöhen erschien eine Festlegung nach Rf-Werten weniger zweckmäßig.

b) Zweidimensionales Verfahren

Die Ränder der beschichteten Trägerplatten wurden nicht abgestreift, die Platten zur Vermeidung von Schichtbeschädigungen nicht im Trokkengestell gelagert. Mittels einer Trägerplatte ließen sich jeweils zwei Harne zweidimensional untersuchen, wenn statt Kieselgel zur Plattenbeschichtung Zellulose verwendet wurde (ROSI und HAMILTON). Die trockene Zelluloseschicht besitzt eine derartige Festigkeit, daß die Platten mit der Schichtseite auf die Schablone gelegt und beidseitig beschichtet werden können. Es ist jedoch zu beachten, daß Zelluloseschichten nach Wanderung der ersten Fließmittel-Kombination genauso empfindlich gegenüber Beschädigungen sind wie die Kieselgelschichten. Wir bevorzugten es daher, einseitig mit Kieselgel beschichtete Platten mit den nichtbeschichteten Seiten paarweise aufeinander zu legen und so in die Trennkammer einzuführen. Anstatt die Kammer zur Erreichung einer besseren Fließmittelsättigung mit Fließpapier auszukleiden, stellten wir in Kammermitte ein mit Fließpapier umkleidetes zylindrisches Glasgefäß auf.

0,005 ml Harn wurden an einer Plattenecke in 3 cm Abstand von jedem Plattenrand punktförmig aufgetragen. Der Arbeitsvorgang wurde unter Zwischentrocknung mit Hilfe eines Haartrockners nochmals 4 oder 5mal wiederholt. Die Chromatographie in der ersten Dimension erfolgte, wie bei Darstellung der eindimensionalen Technik beschrieben, dreimal in n-Propanol/34%igem Ammoniak (70:30 v/v) als Fließmittel. Die Laufhöhe wurde jedoch nicht markiert. Die Trennung in der zweiten Dimension erreichten wir mit Phenol/Wasser (75:25 g/v) in 160 bis 180 Minuten. Die Laufhöhe von 10 oder 12 cm wurde zuvor markiert.

Sofort nach der Chromatographie wurden die noch feuchten Platten

zur Phenolentfernung 10 bis 15 Minuten lang bei 110° C im Trockenschrank erhitzt. Durch diesen wurde mittels eines Gebläses [x] ein kräftiger Luftstrom geleitet. Eine weitere Plattenaktivierung vor der Ninhydrinfärbung war nicht erforderlich. Es stellten sich durchschnittlich 4 bis 5 Hauptflecken dar, die dem "Hauptkomplex" der eindimensionalen entsprachen. Zum Auftragsfleck hin und von diesem weg kamen weitere je 3 bis 4 kleinere und schwächere Flecken zum Vorschein. Die Art der Aminosäuren kann durch Aufbringen von Testsubstanzen unter Verwertung der eindimensionalen Erfahrungen leicht ermittelt werden.

IV. Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei Anwendung der Methode

Da die Aminosäuren (AS) gewichtsmäßig nur einen wenig bedeutenden Teil der im Harn ausgeschiedenen Stoffe ausmachen, lag die Befürchtung nahe, besonders der erhebliche Gehalt an Kochsalz und Harnstoff könne sich störend bei der Dünnschicht-Chromatographie (DC) auswirken. Deshalb wurde versuchsweise eine Entsalzung vorgenommen. 0,8 ml eines eiweißfreien (abgekochten) Harnes wurden über Kationen-Anionen-Austauscher-Säulen der Firma Serva geleitet. Die Gelbfärbung des Urins verschwand. AS konnten chromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden, wohl aber in einem Eluat mit 6n-Salzsäure. Die Trennergebnisse wurden durch die Vorbehandlung nicht verbessert. Die Elution von 4 ml Harn über Dowex 50 x 8 ließ ebenfalls keine Vorteile erkennen, so daß wir, wie andere Untersucher auch (BICKEL 1964, 17), auf eine Entsalzung verzichteten.

Bei der DC stellen sich Harnstoff und Kochsalz etwa in der Höhe der Doppelreihe weißlicher Flecken dar, die auf Platten mit chromatographierten Harnen bereits ohne Anfärbung erkennbar sind. Aus der Laufhöhe dieser "Salzflecken" kann auf die Laufhöhe der ninhydrinpositiven Substanzen geschlossen werden und damit auf den Fortgang der DC. Innerhalb des vielfältigen Stoffgemisches im Urin zeigen die AS eine beträchtliche Stabilität. Vorsichtsmaßnahmen, wie sie bei der Untersuchung an Serum-Carotinoiden von Kindern der Klinik für Ju-

x) Wir bedienten uns eines Staubsaugers.

gendpsychiatrie Wiesengrund in der Form einer DC unter Stickstoff notwendig wurden (GERICKE), sind bei der DC der AS überflüssig. Zu beachten ist allerdings, daß wässrige AS-Testgemische im Kühlschrank nur etwa 2 bis 3 Wochen haltbar waren. Danach entstanden aus einzelnen AS in wechselndem Zeitmaß Derivate mit unterschiedlichen Rf-Werten.

Bei der Wahl der Fließmittel gingen wir von den Anweisungen aus, die STAHL in seinem Laboratoriumshandbuch für die DC gab. Alle acht dort (Seite 412) für die AS-Trennung angegebenen Fließmittel wurden zunächst bei der DC eines AS-Gemisches, dann auch auf die Untersuchung von Harn angewandt. Mehrere Fließmittel wurden auch in der ersten und zweiten Dimension nacheinander angewandt. Mit der viel benutzten Kombination Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1 v/v) konnten wir keine befriedigenden Trennungen erzielen.

Am besten bewährte sich das bei STAHL unter E angegebene Gemisch von n-Propanol und 34%igem Ammoniak; eine ausreichende Laufhöhe und befriedigende Trennung der AS konnte jedoch erst nach dreimaliger Wiederholung des Trennvorganges erreicht werden. Wegen der erheblichen Geruchsbelästigung durch das Ammoniak, welche einen gesonderten Raum erforderlich machte, wurde versucht, den gleichen Erfolg durch Verlängerung der Laufstrecke bzw. der Laufzeit bis zu 5 Stunden zu erreichen. Dazu wurde ein mehrschichtiger Filterpapierstreifen zwischen Kammerwand und Plattenschichtseite eingeklemmt, der das überschüssige Fließmittel aufnahm. Es ließen sich jedoch nur inkonstante und weniger scharfe Trennungen erzielen, und es ergab sich auch keine Zeitersparnis gegenüber der Mehrfach-DC.

Durch die Verwendung von Chloroform, Methanol und 17%igem Ammoniak konnte die Geruchsbelästigung herabgemindert und die Laufzeit erheblich beschleunigt werden, zumal nur ein einziger Trennvorgang erforderlich war. Die intensiven Farbzonen des Hauptkomplexes lagen bei entsprechend höheren Rf-Werten in der Nähe der Markierungslinie und umflossen teilweise V-förmig den Salzfleck. Die Tren-

nung mit diesem Fließmittelgemisch erschien vor allem zur raschen Orientierung hinsichtlich einer Gesamtfleckenverstärkung im Sinne einer allgemeinen Hyperaminoazidurie nützlich, weniger zur Beurteilung qualitativer Abweichungen. Die Anwendung dieses Laufmittelgemisches hatte auch bei der zweidimensionalen Auftrennung vermeidbare Unschärfen zur Folge, die besonders entlang der Lösungsmittelfront als Farbbänder in Erscheinung traten. Dennoch wird wegen der raschen Trennung das Fließmittelgemisch zur zweidimensionalen AS-Darstellung von anderen Untersuchern bevorzugt (ROKKONES).

Bei Verwendung von n-Butanol/Äthanol/Wasser als Fließmittel war selbst nach der Vierfach-DC noch keine vollständige Trennung der AS mit niederen Rf-Werten eingetreten.

Die kürzeste Laufzeit, aber auch die schlechteste Trennung erreicht man mit destilliertem Wasser als Fließmittel.

Die Fließmittelkombination Phenol/Wasser ist insofern bedeutungsvoll, als sich in relativ kurzer Zeit teilweise völlig andere Rf-Werte gegenüber den anderen angeführten Fließmitteln ergeben. Auch bei Verwendung von Phenol/Wasser bringt die Zweifach-DC, insbesondere bei eindimensionaler Technik, verbesserte Trennergebnisse. Schwierigkeiten hatten wir anfangs mit der Phenolentfernung, die schließlich x) unter Anwendung eines Gebläses im Wärmeschrank gelang. Erste positive Ergebnisse konnten wir dadurch erzielen, daß wir heißen Wasserdampf über die noch feuchten, stark erhitzten Platten leiteten.

Bei der Wahl der Fließmittel erschien uns das von ESSER angegebene Gemisch von Butanol/Pyridin/Eisessig (60:45:4:30 v/v) wegen der Notwendigkeit besonderer Einrichtungen zur Pyridinentfernung ungeeignet. Zudem wurden keine Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung auf biologische Materialien mitgeteilt. Das Fließmittelgemisch Chloroform/Methanol/17 %iges Ammoniak (4:4:2 v/v) wurde unter anderem von PATAKI (1964) und ROKKONES benutzt, Phenol/Wasser (75:25 g/v)

x) Nach einem freundlichen Vorschlag von Herrn Dr. D. B. WIEMER, Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin, (Direktor Professor Dr. G. MANECKE).

in der zweiten Laufrichtung verwendeten außerdem SQUIBB und DE-MOLE.

Mangelhafte Färbungen konnten zunächst auf die hygroskopische Aktivität der Dünnschicht bezogen werden, zumal weder Trockenschrank noch Abzug zur Verfügung standen. Andererseits gelangen bei nebliger Witterung und nach Anwendung von heißem Wasserdampf zur Phenolentfernung ausgezeichnete Färbungen.

Ninhydrin war in n-Butanol und Chloroform nicht nur schwer in Lösung zu bringen, sondern fiel auch gelegentlich flockig aus. Ein anderes Mal war eine Ninhydrinlösung im Kühlschrank wochenlang haltbar.

Die Zeiträume zwischen den einzelnen Trennvorgängen, Trocknungen und dem Färbevorgang wurden variiert. Es erschien am günstigsten, DC und Färbung am selben Tage oder doch innerhalb von 48 Stunden nach Beschickung der Platten vorzunehmen. Es ergaben sich jedoch selbst nach mehreren Tagen und nach erfolgloser Färbung unter erneuter Plattenaktivierung gute AS-Darstellungen. Unerläßlich ist das Erhitzen der Platten bei Anwendung von Ammoniak, das sich mit Ninhydrin anfärbt. Nachteile der Ammoniakverwendung hinsichtlich der Färbung, wie sie SCHÖNE für die PC beschrieb, konnten wir nicht feststellen. Wegen der Unbeständigkeit der Ninhydrinfärbung sind verschiedene Dokumentationsverfahren gebräuchlich. Wir benutzten folgende:

1. Die Skizzierung auf durchsichtigem Papier; anstelle einer Spezialeinrichtung bedienten wir uns des Trockengestelles, in dessen oberste Führungsschiene die gefärbte Dünnschichtplatte mit der Schichtseite nach unten durch eine Leselampe beleuchtet wurde.

2. Die Farbfixierung mit Kupfernitrat in Äthanol. Die Platte wurde dann mit Neatan (Merck) besprüht, nach dem Trocknen mit filmolux-Folie beklebt und die Schicht mit der Folie von der Glasplatte abgelöst.

3. Die Farbfotographie, die wir wegen ihrer Zuverlässigkeit und Schnelligkeit bevorzugten.

Dabei bedienten wir uns einer Leica, eines Hilfsgerätes für die Naheinstellung und eines Kunstlichtfilmes (Agfa CK 135/36 20° DIN). Die Platten wurden aus nächster Nähe mittels zweier abgeschirmter Nitrophotlampen von der Seite her ausgeleuchtet. Als Blendenöffnung bewährte sich 8, als Belichtungszeit 1/100 Sekunde. Die Diapositive konnten mit Hilfe eines Projektionsapparates in natürlicher Größe sichtbar gemacht und so mit frisch gefertigten Chromatogrammen oder Zeichnungen verglichen werden; auch konnten wir nachträglich Bleistiftskizzen anfertigen.

Die erste chromatographische Untersuchungsreihe (Tabelle 2) führten wir in der Zeit vom Dezember 1964 bis April 1965 durch. In Anlehnung an die Arbeitsweise der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin benutzten auch wir zunächst ein Sandwich-Verfahren der DC. Dazu wurden Glasschalen mit Preßspanplatten von 10 mm Stärke bedeckt, die an ihrer Unterseite zur Abdichtung mit Gummirändern versehen waren. Die Deckel wiesen je zwei parallele Schlitze auf, in die gerade jeweils ein Plattenpaar eingeschoben werden konnte. Dabei zeigten die Schichtseiten der Platten zueinander und waren durch einen 3 mm starken Gummirahmen getrennt, der sie oben und seitlich begrenzte. Je eine Platte diente als Träger der Untersuchungsmaterialien, die andere wurde mit Fließmittel befeuchtet. Die Plattenpaare wurden von einer Büretten- und mehreren Wäscheklammern zusammengehalten.

Die Ergebnisse waren jedoch nicht ganz befriedigend und zwar aus folgenden Gründen:

Mangelhafte Raumbeheizung und die mangelhaften Belüftungsverhältnisse, vor allem aber die unvollkommene Plattenabdichtung hatten erhebliche Laufhöhenunterschiede zur Folge. Insbesondere wegen ungenügender Ninhydrinfärbung konnten von insgesamt 700 Chromatogrammen dieser Serie nur etwa die Hälfte ausgewertet werden.

Bei der zweiten Untersuchungsserie (Tabelle 3), die vom 10.11. bis zum 1.12.1965 lief, wurde auf das eben geschilderte Sandwich-Verfah-

ren verzichtet. Die DC erfolgte in Glasaquarien, die mit Spiegelglas bedeckt wurden. Die dritte Wiederholungsuntersuchung erfolgte in der gleichen Weise vom 13. bis 15.1.1966 unter Anwendung dreier verschiedener Fließmittel (Tabelle 6). Nach jeder Zwischentrocknung betrachteten wir die Platten unter UV-Licht x). Im Zusammenhang mit dieser dritten Untersuchungsserie wurde eine zweidimensionale DC mit Harnen der sieben jüngsten Kinder des Kinderheimes des Deutschen Roten Kreuzes Biberbau vorgenommen.

V. Probleme der Standardisierung und Auswertung

Eine Vermehrung der AS-Ausscheidung wird häufig durch Konzentrationsschwankungen der Harne in Abhängigkeit von der Flüssigkeitszufuhr und der Nierenfunktionsleistung vorgetäuscht. Manchmal lassen Unterschiede im Farbstoffgehalt der Urine bereits Konzentrationsunterschiede vermuten. In anderen Fällen gibt die Messung des spezifischen Gewichtes einen Anhaltspunkt. Bestimmungen des spezifischen Harngewichtes wiesen trotz einheitlicher Ernährungsverhältnisse bei Kindern aus der Klinik für Jugendpsychiatrie doch erheblichere Schwankungen auf (Tabelle 1a) als Stichproben durch VOGEL, MEX und HIRSCH ergaben. Einen angemesseneren Vergleich ermöglicht die Harnkreatininbestimmung, die auch von anderen Untersuchern einer Standardisierung zugrunde gelegt wird. Bei der DC der AS auf dieser Vergleichsgrundlage waren manchmal bei einheitlicher Farbentwicklung verschiedener Chromatogramme einer Trägerplatte sehr erhebliche Unterschiede in der Größe der Salzflecken zu beobachten.

Indem sie den Kreatiningehalt einzelner Urinproben in mg% einer Standardisierung zugrunde legten, hatten bereits HIRSCH und VOGEL bei Kindern der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund festgestellt, daß die AS-Gesamtausscheidung gegenüber der Normalbevölkerung größer

x) Eine UV-Lampe wurde uns freundlicherweise vom Lichttechnischen Institut der Technischen Universität Berlin (Direktor: Professor Dr. H. J. HELWIG, zur Verfügung gestellt.

erschien. Für die AS im Blutserum ergab ein solcher Vergleich keine signifikanten Unterschiede. Die genauere Untersuchung dieser Verhältnisse legte nahe, daß die Erhöhung der AS-Ausscheidung durch eine Verminderung der Harnkreatininwerte vorgetäuscht worden war. Auch die Altersabhängigkeit der Kreatininausscheidung wurde von den eben genannten Autoren untersucht. Die Berechnung und Darstellung der Regressionslinien ließ bei den geistig gestörten Kindern weniger erhebliche Schwankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter erkennen als bei den normalen. So lagen die Kreatininwerte bei gestörten Kindern zwischen 70 mg% bei der Geburt und 160 mg% für die Altersgruppe von 17 Jahren. Die entsprechenden Werte für normale Kinder wurden mit 25 mg% und 230 mg% ermittelt. Wenn man die erheblichen Schwankungen der Kreatininausscheidung von Kind zu Kind sowie von Tag zu Tag berücksichtigt, die auch von VOGEL, MEX und HIRSCH bestätigt werden, so haben die festgestellten Durchschnittswerte und Gesetzmäßigkeiten mehr statistische Bedeutung. Eine rechnerische Berücksichtigung des Lebensalters bei der Standardisierung einzelner Harnproben nach dem Kreatiningehalt erscheint unzulässig. So ließen unsere Erhebungen an etwa dem gleichen Krankengut keine Gesetzmäßigkeiten zwischen Kreatininausscheidung und Lebensalter erkennen (Tabelle 1). Daß die mit wachsender Muskelmasse ansteigende Kreatininausscheidung durch eine Vermehrung des Harnvolumens nicht völlig ausgeglichen wird, d.h. im Durchschnitt doch eine leichte Zunahme der Kreatininkonzentration im Harn mit steigendem Lebensalter zu verzeichnen ist, bestätigte erneut ROSENBERGER. Die Feststellung einer weitgehenden Unabhängigkeit der AS-Ausscheidung von der Harnmenge (SCHMIDT, GLADTKE) bezieht sich auf 24-Stundenharne innerhalb einzelner Altersstufen. Die Altersabhängigkeit der Aminosäurenausscheidung berücksichtigten wir von der zweiten Untersuchungsserie (Tabelle 3) an dadurch, daß die Urine vor dem Auftragen jeweils dem Lebensalter entsprechend geordnet wurden. Möglicherweise ist die dadurch erzielte Vereinheitlichung der Chromatogramme eine Ursache davon, daß gegenüber der ersten Untersuchungsreihe (Tabelle 2) keine

fraglichen Verstärkungen der Gesamtchromatogramme (I, Tabelle 2 und 3) festgestellt wurden. Bei einigen, wenigen Untersuchungen ergaben sich nach Verdünnung gemäß dem Kreatininstandard relativ schwache Ninhydrinfärbungen, die bei Auftrag unverdünnten Harnes vermeidbar gewesen wären. Häufig handelte es sich um Urine nach Phenothiazinmedikation. Der steigernde Einfluß der Phenothiazinverabreichung auf die Kreatininbestimmung wurde von ROSE und anderen beschrieben. Es muß also auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine durch Medikamente ausgelöste Hyperaminoazidurie (HAA) durch Standardisierung verschleiert werden kann, da bei der Kreatininbestimmung nach JAFFE auch Phenothiazinmetaboliten mit erfaßt werden. Wir führten Kreatininbestimmungen lediglich bei etwa 80 Harnen am Anfang der zweiten Untersuchungsserie durch; auf eine routinemäßige Bestimmung verzichteten wir wegen des hohen Arbeitsaufwandes. Eine Standardisierung anhand der Gesamtstickstoff- und AS-Stickstoff-Ausscheidung (ANTENER zitiert nach BERGER) war bei uns labortechnisch nicht durchführbar. Stattdessen legten wir Wert auf eine sorgfältige Urinsammeltechnik und bewerteten neben qualitativen Abweichungen nur gröbere Hyperaminoazidurien. Wir konnten eine Harnprobe bei Morbus WILSON [x] unter nicht standardisierten Urinen mehrfach sicher anhand der allgemeinen HAA erkennen. Die starken Unterschiede in den beiden Untersuchungsreihen hinsichtlich der Häufigkeit von Fleckverstärkungen oberhalb des Hauptkomplexes (V, Tabelle 2 und 3) sind größtenteils auf methodische Verschiedenheiten zurückzuführen.

Bei höherer Trennschärfe der Chromatogramme konnten häufiger Auffälligkeiten ninhydrinpositiver Substanzen oberhalb des Hauptkomplexes beobachtet werden. Dagegen hatte eine stärkere Fleckenüberlagerung in diesem Bereich eine Vereinheitlichung, d.h. eine geringere Anzahl von Auffälligkeiten zur Folge.

x) Der Fall wird von ROSENBERGER aus unserer Klinik genauer beschrieben.

Qualitativ betrachtet geht die Gruppenzuordnung der AS aus der Tabelle 4 hervor. Wir bemühten uns, die häufiger im Urin beschriebenen AS als Testsubstanzen zu erhalten und ihre Lagebeziehungen zum Hauptkomplex festzulegen. Zu diesem Zwecke wurden die einzelnen Testsubstanzen sowohl im Harn als auch in wässriger Lösung chromatographiert. Dabei waren nur geringe Laufhöhenunterschiede zwischen Harnauftragsflecken oder in wässriger Lösung aufgebrachter Substanzen zu beobachten. Die Empfindlichkeit der Mengenunterscheidung der einzelnen AS innerhalb eines Urinchromatogrammes wird davon beeinflußt, ob die AS inner- oder außerhalb des Hauptkomplexes zur Darstellung kommen. Wurden 0,005 ml Harn 1 γ-Phenylalanin hinzugefügt, so war eine Verstärkung der Bande oberhalb des Hauptkomplexes erkennbar. Zur Verstärkung des oberen Anteiles des Hauptkomplexes waren dagegen mindestens 4 γ der Test-AS Histidin notwendig. Bei allgemeiner HAA werden sonst nicht wahrnehmbare Flecken oder Banden außerhalb des Hauptkomplexes häufig sichtbar und können dadurch qualitative Abweichungen vortäuschen. Dasselbe gilt für konzentrierte Harne.

Die quantitativen Angaben über die durchschnittliche AS-Ausscheidung schwanken bei den verschiedenen Autoren erheblich. Bei Berücksichtigung der Methodenverschiedenheiten werden sie unvergleichbar (Tabelle 5). Die Werte von SOUPART wurden ebenso wie die von CARVER und PASKA säulenchromatographisch gewonnen. Die Angaben von MÜTING (1958) beruhen auf chemischen Bestimmungsmethoden. EFRON bediente sich der Hochspannungs-Papierelektrophorese. Die zweidimensional papierelektrophoretisch gewonnenen Zahlen von STAMBOUGH und DAVIDSON wurden von Angaben in Mikromol/g Kreatinin in mg/die umgerechnet. Dabei wurde willkürlich ein Harnkreatiningehalt von 100 mg% zugrunde gelegt. Die Harntagesausscheidung für die einzelnen Altersstufen wurde mit 500, 1000 und 1500 ml angenommen. HIRSCH bediente sich der eindimensionalen Papierchromatographie und gab die AS-Mengen in Prozenten des von den Lichtabsorptionskurven beschriebenen Flächenanteiles an. Für unsere Angaben in mg/die legten wir willkürlich für den verhältnismäßig gut abgrenzbaren Kurvengipfel des

Alanins die Tagesausscheidung mit 25 mg fest. Durch die entsprechende Umrechnung, die an und für sich unzulässig ist, wird die verschiedene Wertigkeit der Farbintensitäten für die einzelnen AS umso deutlicher. Gerade den in größeren Mengen im Harn vorkommenden AS, wie Cystin, Histidin, Taurin und Serin werden zu niedrige Zahlen zugewiesen; seltenere AS im Harn, wie Phenylalanin, Leucin und andere werden dagegen überbewertet x). Auch die Angaben über die Altersspezifität der AS weichen bei den Autoren stark voneinander ab. Während BIGWOOD et al. annehmen, daß sich für Kinder über zwei Jahre keine von den Erwachsenenwerten wesentliche Abweichungen ergeben, konnten STAMBOUGH und DAVIDSON papierchromatographisch Threonin nur bis zum Alter von 5 Jahren, Alanin und Glutaminsäure nur bis zum Alter von 14 Jahren nachweisen (Tabelle 5).

Legen wir die Erfahrungen genauerer Untersuchungen unseren Erwartungen hinsichtlich der Erkennbarkeit von AS auf unseren Dünnschichtchromatogrammen zugrunde, so zeigt sich, daß nur Taurin, Glutamin, Glycin, Alanin, Histidin, Methionin, Serin, Cystin und Lysin in der Nähe der Nachweisgrenze oder darüber liegen. Einige dieser AS sind wesentliche Bestandteile des Hauptkomplexes und entziehen sich bei eindimensionaler DC durch Überlagerung der genauen Beurteilung. Viele AS werden erst durch Summation sichtbar und kommen daher bei der zweidimensionalen DC nicht zur Darstellung.

VI. Vergleich mit anderen Methoden

Zur Diagnostik der Ausscheidung organischer Säuren im Harn werden eine Reihe chemischer und mikrobiologischer Methoden angegeben. KLINGMÜLLER und Mitarbeiter erfaßten in einfacher Weise durch Darstellung von Pufferkapazitätskurven nach potentiometrischen Harntitrationen verschiedene Säuregruppen und fanden spezifische Muster. Im allgemeinen ist jedoch zur AS-Bestimmung mit den genannten Me-

x) Die Nachweisgrenzen für die verschiedenen AS werden von PATAKI (1964) angegeben. Bei der PC liegen sie für Glycin bei 0,1, für Histidin bei 25,0 γ. Wegen Überlagerungen der AS ist eine rechnerische Korrektur nicht empfehlenswert.

thoden für jede AS ein gesonderter Arbeitsgang erforderlich (SCHÖNENBERG), so daß sich diese Verfahren besser zur Überwachung bereits bekannter Krankheitsbilder eignen. In diesem Zusammenhang nennen wir zur einfachen und genauen Phenylalaninbestimmung die spektrophotofluorimetrische Methode nach McCAMAN und ROBINS, die enzymatische Technik nach LA DU und MICHAEL und die photometrische nach UDENFRIEND und COOPER. Bedient sich die zuletzt genannte einer Suspension von Streptococcus faecalis, so wird beim GUTHRIE-Test zur Phenylalaninbestimmung im Blut die wachstumsfördernde Wirkung dieser AS auf den Bacillus subtilis ausgenutzt. Dabei wird die Antimetabolitenwirkung von β-Thienylalanin durch Phenylalanin aufgehoben (GUTHRIE und SUSI). Zur Untersuchung größerer Populationen hat sich der GUTHRIE-Test weitgehend durchgesetzt, da sich Blutstropfen leichter beschaffen und auf Fließpapierstreifen versenden lassen als Urinproben. Außerdem kann bereits in der Neugeborenenperiode im Erkrankungsfalle ein positiver Ausfall des Testes erwartet werden.

Als einfacher Test auf eine Phenylketonurie und Histidinurie wird aber immer noch die Eisenchlorid-Probe und die Prüfung des Harnes mit "Phenistix" viel angewandt, obwohl sie meist erst in der dritten Woche nach der Geburt positiv werden kann.

Für eine rasche Diagnostik, die auch der Vielfältigkeit der bereits bekannten AS-Stoffwechselstörungen angemessen ist, empfehlen sich in erster Linie chromatographische Verfahren.

So bedienten sich auch HIRSCH und VOGEL bei den früheren AS-Untersuchungen in der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund der Papierchromatographie (PC). Durch KANIG auf eine Arbeit von EMMRICH und GÖTZE aufmerksam gemacht, entwickelte MEX ein eindimensionales Verfahren. Mit dessen Hilfe konnten jeweils mehrere Urinproben im MAX PLANCK-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie Berlin im Zeitraum von 4 Tagen semiquantitativ untersucht werden. Dabei ging es HIRSCH um den Nachweis geringer, aber statistisch

signifikanter Unterschiede in der AS-Ausscheidung gesunder und geistig gestörter Kinder. Vor allem dem Quotienten Phenylalanin/Tyrosin wurde dabei stärkere Beachtung geschenkt, genauere chemische oder mikrobiologische Bestimmungen erfolgten jedoch nicht.

Gegen die Anwendung eines eindimensional-chromatographischen Verfahrens zur Erfassung von g e r i n g e n Ausscheidungsvarianten müssen Bedenken erhoben werden (siehe Tabelle 5). Ein Vergleich einer kleinen Anzahl sowohl mit der eindimensionalen PC als auch säulenchromatographisch durchgeführten AS-Analysen im Serum brachte allerdings weitgehende Übereinstimmung (MEX et al.). Unser Interesse galt dagegen g r ö b e r e n Ausscheidungsanomalien. Wenn auch HIRSCH den Anteil von Stoffwechselgestörten auf kleiner als 5 % der Gesamtzahl geistig Zurückgebliebener schätzte, so standen ihm offensichtlich für seine Untersuchungen nur wenige solcher Krankheitsfälle - und zwar ausschließlich Phenylketonuriker - zur Verfügung. Vergleichen wir das von HIRSCH und VOGEL angewandte Verfahren mit unserer eindimensionalen DC, so sind bei den veröffentlichten Chromatogrammen zwischen den einzelnen AS-Flecken diffuse Papieranfärbungen zu erkennen, die bei der DC vermieden werden können. Gerade bei der PC muß mit "Störstoffen" gerechnet werden. Was die Trennergebnisse anbelangt, so konnte MEX mittels PC etwa 12 AS-Gruppen unterscheiden (HIRSCH), während uns durchschnittlich nur die Erfassung von 7 bis 10 AS-Gruppen gelang. Obwohl MEX ein anderes Fließmittelgemisch - nämlich Butanol-(2)/Ameisensäure/Wasser (75:15:20 v/v) - benutzte (HIRSCH), finden sich Ähnlichkeiten in der Gruppenzusammensetzung. So liegen Phenylalanin, Leucin, Valin und Methionin oder Glycin, Serin, Glutamin und Asparagin nahe beisammen. In der erstgenannten Gruppe finden wir gerade solche AS, die bei verschiedenen spezifischen Stoffwechselerkrankungen vermehrt ausgeschieden werden. Die AS der zweiten Gruppe machen normalerweise hauptsächlich den AS-Gehalt des Harnes aus. Demgemäß hält BICKEL [x)] ein zweidimensiona-

x) Persönliche Mitteilung.

les Vorgehen auch für eine Screening-Untersuchung für unumgänglich. In der Universitätskinderklinik Marburg können auf diese Weise täglich mittels PC etwa 12 Urine bearbeitet werden. Weit höhere Untersuchungszahlen erreichte ROKKONES mit der zweidimensionalen DC. Bei einer Laufzeit von insgesamt 3 1/2 Stunden in Nachahmung dieses Verfahrens konnten wir keine brauchbaren Ergebnisse erzielen. ROKKONES nahm allerdings eine elektrolytische Entsalzung des Harnes vor. Die zweidimensionale DC wird neuerdings auch in der Universitätskinderklinik in Zürich angewandt; eine Monographie über die DC der AS erschien von PATAKI (1965).

Die DC wurde vor allem von STAHL ausgebaut. Sie erlaubt die Verwendung weniger flüchtiger Lösungsmittel und die Trennung sowohl fettlöslicher Körper durch Adsorption als auch wasserlöslicher durch Verteilung. AS können beide Eigenschaften besitzen (DEMOLE). Ein wichtiger Vorzug der DC gegenüber der PC ist neben dem Zeitgewinn die größere Empfindlichkeit (PATAKI, 1964). Bei unseren Urinuntersuchungen trat dieser Vorteil weniger in Erscheinung, da entsprechend kleinere Harnmengen aufgetragen wurden.

Eine chemisch-physikalische Vorbehandlung der Harne überstieg die uns zu Gebote stehenden Möglichkeiten. Die Entsalzung ist nach BIGWOOD et al. eine Voraussetzung quantitativer zweidimensionaler Chromatographie. Nach BERGER kann sie aber zu Änderungen der AS-Konzentration führen.

Die Herstellung von ringförmigen AS-Derivaten ermöglicht genauere quantitative Bestimmungen durch Messung der UV-Absorption. Von GRAY und HARTLEY wurden 1-Dimethyl-amino-naphthalin-5-sulfonyl-AS hergestellt, die eine besonders deutliche, gelbliche UV-Fluoreszenz zeigen (zitiert nach SEILER und WIECHMANN). FRODYMA und FREI vermeiden Trocknung und Färbung als Unsicherheitsfaktoren für die quantitative Bestimmung. MÜTING (1954) führte eine Buntchromatographie der AS durch und fand beim Vergleich mit chemischen Bestimmungsmethoden Abweichungen von 5 - 10 %.

Die Zeitabkürzung durch die DC gegenüber der PC kann bei der Untersuchung flüchtiger Verbindungen genutzt werden. Dies gilt für aromatische Säuren (BIGWOOD et al.), für biogene Amine und Ketosäuren. Biogene Amine werden durch Monoaminooxydase rasch zerstört (KAKIMOTO und ARMSTRONG) und deshalb nur in geringen Mengen ausgeschieden. Wegen ihrer Flüchtigkeit wurden sie erst spät entdeckt (WOOLF, 1963). Einzelne Amine - wie Äthanolamin (Tabelle 5) - dürften auch an der Darstellung unserer eindimensionalen Chromatogramme zusammen mit den AS des entsprechenden Rf-Wertes beteiligt sein x).

Ketosäuren werden im allgemeinen als Derivate untersucht (WOOLF, 1963), häufig - wie die AS - als 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone. Sie können aber auch in die entsprechenden AS verwandelt und so bestimmt werden (TOWERS zitiert nach VISSER et al.). Gebräuchlicher ist die Gaschromatographie der Ketosäuren (BLAU und DARBRE).

Durch die Anwendung der Elektrophorese zur Beschleunigung der AS-Trennung wurden in den letzten Jahren auch dem Papier als Substanzträger neue Möglichkeiten erschlossen. Die Trennschärfe konnte dabei ebenfalls erhöht werden. Eindimensional lassen sich innerhalb von 2 bis 3 Stunden bis zu 15 AS-Gruppen unterscheiden. GROSS führte zweidimensionale Untersuchungen durch. In der ersten Laufrichtung wurde mit 100 V/cm bei Verwendung von 0,75 molarer Ameisensäure 35 Minuten, in der zweiten bei gleicher Spannung mit 0,05 molarer Natriumboratlösung als Puffer 20 Minuten lang chromatographiert (zitiert nach CLOTTEN R. und A.). Da in der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin die kostspielige Apparatur für die Hochspannungselektrophorese mit Kühlaggregat zur Verfügung stand, wurde versucht, eine solche nach den Angaben von FISCHL und SEGAL sowie VISAKORPI und PURANEN durchzuführen. Wir erhofften uns eine Kontrollmöglichkeit der mittels

x) PERRY et al. identifizierten papierchromatographisch 15 Amine und stellten weitere 14 Basen noch unaufgeklärter Struktur fest.

eindimensionaler DC erhobenen Befunde. Bei orientierenden Untersuchungen gelang es jedoch nicht, die Versuchsbedingungen so konstant zu halten, daß sich die Rf-Werte für AS reproduzieren ließen. Das Verfahren der Hochspannungselektrophorese bedarf offensichtlich einer längeren Einarbeitungszeit und besonderer Schulung.

Eine verläßliche quantitativ-chromatographische AS-Bestimmung erlaubt nur die Säulenchromatographie. Hatte STEIN bereits 1953 45 ninhydrinpositive Substanzen beschrieben, so konnte die Methode inzwischen wesentlich verbessert werden. Mit einem semiautomatischen Analysator können heute etwa 81 Kurvengipfel aufgezeichnet und 49 Substanzen qualitativ beschrieben werden (STARTON). Allerdings ist das Verfahren aufwendig. Auch kann mittels eines automatischen Analysators nur eine einzige Substanzprobe innerhalb von 24 bis 48 Stunden untersucht werden (SAMUELS).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß in Kliniken, denen nur ein geringer Laboratoriumsaufwand möglich ist, die DC ihrer Einfachheit wegen bei geringem Zeit- und Materialaufwand anderen Verfahren vorzuziehen ist.

C. Krankengut

Bei den untersuchten Kindern handelte es sich ausschließlich um Klinik- oder Heiminsassen. Es mußte deshalb von vornherein angenommen werden, daß der Anteil der geistig Gestörten höher sein würde als in der Durchschnittsbevölkerung.

Das evangelische Kinderheim Elisabeth-Stift (160 Betten) in Berlin-Hermsdorf ist für die Aufnahme geistig normaler Kinder bestimmt.

Die Besonderheiten des Krankengutes der Klinik für Jugendpsychiatrie x) Wiesengrund wurden früher von HIRSCH beschrieben und haben sich in ihrer Eigentümlichkeit nicht wesentlich geändert. Bei einer Gesamtbettenzahl von 250 entfallen auf die beiden klinischen Stationen zusammen 90 Plätze. Insgesamt handelt es sich meist um Debile, lediglich bei den etwa 45 noch nicht Schulpflichtigen um eine größere Anzahl von Imbezillen und Idioten. Da Wiesengrund eine Heim-Sonderschule besitzt, werden in die Heilpädagogische Abteilung lediglich solche Kranke aufgenommen, die draußen in Schule oder Hilfsschule wegen Verhaltensstörungen nicht mehr tragbar sind oder die von Angehörigen nicht betreut werden. Die Zahl der Knaben, besonders in der Heilpädagogischen Abteilung, ist über dreimal so hoch als die der Mädchen. HIRSCH nahm bei einem Drittel der Kinder das Vorliegen einer organischen Hirnschädigung an und vermutete bei einem weiteren Drittel einen hirnorganischen Faktor. Wir haben aus den an die Jugendämter gerichteten klinischen Berichten die Diagnosebezeichnungen für diejenigen Kinder der Heilpädagogischen Abteilung entnommen, deren Harn wir vom November 1964 bis April 1965 auf AS untersuchten. Von den 160 Kindern wurde bei 76 ein organischer Hirnschaden angegeben, bei 31 ausdrücklich als Mittelpunktdiagnose. Nur in 10 Fällen wurde der organische Hirnschaden als fraglich aufgefaßt. Aber die Streubreite der Befunde, auf die sich die Unterscheidung stützen muß, ist im Kindesalter doch erheblich. Es muß damit gerechnet werden, daß die Diagnose "organischer Hirnschaden" zu häufig gestellt wurde.

x) Ehemals Städtisches Kindersanatorium.

NISSEN wird durch katamnestische Untersuchungen in der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund diesen Fragenkomplex erhellen.

Die Art des Krankengutes der vom Deutschen Roten Kreuz eingerichteten Heime für schwachsinnige und pflegebedürftige Kinder "Biberbau" (40 Betten) und "Dachsbau" (60 Betten) ergibt sich ebenfalls aus den Betreuungs- und Schulungsmöglichkeiten. So handelt es sich bei den Kindern im "Dachsbau" überwiegend um Imbezille, die im Rahmen einer Sammelklasse gefördert werden, neben einer kleinen Anzahl Bildungsunfähiger. Im "Biberbau" werden nahezu ausschließlich bildungsunfähige, häufig mißgebildete und teilweise auch bettlägrige Kinder gepflegt. Im Untersuchungszeitraum befand sich in diesem Heim ein Kind mit Krampfanfällen.

Auch auf den psychiatrischen Kinderabteilungen der Städtischen Karl-Bonhoeffer-Nervenklinik (40 Betten) und der Landesnervenklinik Berlin (40 Betten) finden sich schwer Gestörte, überwiegend nicht Bildungsfähige. Meist handelt es sich bereits um Jugendliche.

D. Ergebnisse

I. Chromatographische Auffälligkeiten

Zunächst verdient der geringe Anteil auffälliger Chromatogramme bei den schwer Gestörten der beiden psychiatrischen Anstalten und des "Biberbau" Beachtung (Tabelle 2). Da es sich bei den Insassen des "Biberbau" um jüngere Kinder, bei denjenigen der psychiatrischen Anstalten aber durchschnittlich um ältere handelt, scheint eine feste Beziehung zwischen AS-Ausscheidungsanomalie und Lebensalter nicht zu bestehen. Eine Verknüpfung zwischen Schweregrad der geistigen Gestörtheit und der Ausprägung des Schwachsinnes auf der einen Seite und Auffälligkeiten der AS-Chromatogramme auf der anderen kann aus dem Untersuchungsergebnis nicht abgeleitet werden. Gegen die Annahme, es könne sich bei den chromatographischen Auffälligkeiten um Zufallsbefunde handeln, spricht die Tatsache, daß bei Wiederholungsuntersuchungen etwa die Hälfte der Chromatogramme wiederum auffällig waren, wenn von der Zahl der Auffälligkeiten der Voruntersuchung aus-

gegangen wurde. Dies war bei 22 Zweitproben der Fall. Solche wiederholten Besonderheiten stellten wir auch bei der Untersuchungs-Nr. 2 (Tabelle 3a) fest, deren AS-Ausscheidung Professor BICKEL nach zweidimensionaler PC als normal bezeichnete. Bei unserer eindimensionalen DC war bei fünfmaliger Untersuchung dreier verschiedener Proben dieses Harnes konstant eine Verstärkung des unteren Anteiles des Hauptkomplexes und eine noch tiefer gelegene Fleckverstärkung zu beobachten. In wechselndem Ausmaße war eine Albuminurie nachweisbar. Die Nachuntersuchung von 16 Urinen mittels zweidimensionaler PC (Tabelle 3a) bestätigte lediglich bei der Untersuchungs-Nr. 8 bei eindimensionaler DC nachweisbare Besonderheiten. Da diese bei leichter Vermehrung auch anderer AS - zumindest relativ zu auf der gleichen Platte dargestellten Chromatogrammen - aus einer Serinerhöhung[x)] bestand, nimmt es nicht wunder, daß die eindimensionalen Auffälligkeiten dieser Harnprobe relativ geringfügig waren; denn das Serin stellt eine Teilkomponente des unteren Anteiles des Hauptkomplexes dar. Als verdächtig auf Grund der eindimensionalen DC war offensichtlich die Harnprobe wegen der ausgeschiedenen AS Threonin bewertet worden, weil diese oberhalb des Hauptkomplexes deutlicher in Erscheinung tritt (V. Tabelle 3a). Die Mehrzahl der von uns registrierten qualitativen Besonderheiten dürften auf Schwankungen der AS-Ausscheidung innerhalb der Normgrenzen zurückzuführen sein. Für die Einheitlichkeit der AS-Ausscheidungsmuster sprach das Ergebnis der zweidimensionalen DC bei Harnen der sieben jüngsten Kinder des "Biberbau" und das nur zweimalige Auftreten von Fleckverstärkungen im oberen Anteil des Hauptkomplexes. Die größere Variabilität im Bereich des unteren Anteiles des Hauptkomplexes dürfte auf Schwankungen der Taurinausscheidung und die Varianten der Aminoisobuttersäure-Ausscheider beruhen. Ein von Professor BICKEL jüngst bestätigter Cystinuriker[xx)] zeichnete sich durch eine massive Fleckverstärkung unterhalb des Hauptkomplexes aus. Fleckverstärkungen unterhalb des

x) s. Kap. D. II. b. S. 32.

xx) Siehe Abbildung 1 und Kap. D. II. c., S. 33.

Hauptkomplexes wurden etwa zur Hälfte in Höhe des Cystins, zur anderen in Höhe des Arginins gefunden.

Bemerkenswert ist weiterhin die geringe Anzahl der AS-Gesamtvermehrungen, wobei letztere natürlich nicht mit generalisierten Hyperaminoacidurien (HAA) gleichgesetzt werden dürfen. Aufgrund von Wiederholungsuntersuchungen nach Kreatininstandardisierung kann geschätzt werden, daß die Zahl echter HAA mindestens um ein Drittel niedriger liegt als die Auswertung ergibt. Ausgeprägte HAA sind ganz selten. Zwei Urine der dritten Untersuchungsserie mit HAA und die Auffälligkeiten im Bereich des unteren Anteiles des Hauptkomplexes oder darunter stammten von Kindern, die wegen chronischer Nephritis bzw. Nephrose bei entsprechenden Laborbefunden behandelt wurden. Die beiden Harne zeigten chromatographische Auffälligkeiten in mehreren Fließmitteln im UV-Licht und nach Ninhydrinfärbung.

Von den auf Tabelle 6 erfaßten insgesamt 160 Chromatogrammen der dritten Untersuchungsserie waren 43 auffällig, davon 18 nur bei UV-Lichtbetrachtung, 13 lediglich nach Ninhydrinfärbung und 12 sowohl im UV-Licht als auch nach der Färbung. 7 Urine wiesen Besonderheiten ausschließlich in einem Fließmittel bei UV-Lichtbetrachtung auf, 8 Urine in einem Fließmittel nach Ninhydrinfärbung. Zwei Urine traten in allen Fließmitteln sowohl bei der UV-Lichtbetrachtung als auch nach der Färbung durch besondere Muster hervor.

Da auch AS von ringförmiger Struktur in Mengen bis zu 2 γ - anders als nach Ninhydrinfärbung - nicht sichtbar wurden, ist anzunehmen, daß lediglich einige aromatische AS des Hauptkomplexes sich summarisch im UV-Licht darstellen. Die UV-Lichtabsorption der übrigen Flecken (Tabelle 4a) muß auf andere organische Stoffe bezogen werden, deren Identifizierung jedoch nicht Aufgabe dieser Arbeit war.

Als besonders wertvoll erweist sich demnach die UV-Lichtbetrachtung der Chromatogramme bei solchen Stoffwechselstörungen, die mit einer Vermehrung von aromatischen AS einhergehen. So fiel bereits nach dem ersten Trennvorgang mit dem Fließmittelgemisch Propanol/Am-

moniak (70:30 v/v) das AS-Chromatogramm eines schwachsinnigen Kindes mit stark positiver Eisenchlorid-Probe dadurch auf, daß an der Spitze der Trennreihe ein intensiver Doppelfleck zu erkennen war. Nach der Dreifach-DC und Ninhydrinfärbung war oberhalb des Hauptkomplexes im Vergleich zu den umstehenden Chromatogrammen eine verstärkte Farbsichel zu erkennen, die um so deutlicher in Erscheinung trat, als die Komponenten des Hauptkomplexes blasser zur Darstellung kamen. Wir leiteten aus diesem Befund die Berechtigung ab, die Diagnose einer Phenylketonurie zu stellen. Weitere diagnostische Möglichkeiten standen uns damals leider nicht zur Verfügung. Die Krankengeschichte dieses Falles soll im folgenden mitgeteilt werden.

II. Krankengeschichten

a. Krankengeschichte eines Phenylketonurikers

Vorgeschichte: Unehelich, Mutter Stenotypistin, Erstgeburt mit 22 J., Schwangerschaft und Geburt o. B. Vom 3. bis 15. Monat Kinderkrankenhaus Wedding mit Otitis media, Bronchitis und Lungenhilus-Verbreiterung. Zustände von Teilnahmslosigkeit mit Verdrehen der Augen, gelegentlich als Absencen bewertet.

Aus Kinderheim nach Wiesengrund mit Diagnose "kryptogene organische Hirnschädigung".

Befund: 4 2/12 jähriger Knabe, 105 cm bei 17,9 kg. Groß, kräftig wirkend, konnte nur manchmal mit kräftiger Unterstützung stehen, ausdauernd sitzen und sich ohne Hilfe aufsetzen. Hellblondes weiches Haar, blaue Iris, großer Kopf, betonte Stirn, Sitzkyphose, leichte Hohlfußbildung. Genetischer Hinweis im Papillarleisten-System der Hände positiv, leichte Reifeverzögerung der Handwurzelknochen, altersgemäß entwikkelte Röhrenknochen und Epiphysen. Im EEG Hinweise auf cerebrale Allgemeinschädigung. Röntgenologisch Schädelassymmetrie. Im Pneumencephalogramm noch physiologische Rundecken, links stärker als rechts, Stammganglientaillen verstrichen, Duraverdickung in etwa parietal gelegenem Bereich rechtsparamedian in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung mit Einengung des Subarachnoidealraumes. Neurologisch: Schlaff-teigige Muskulatur, lebhafte PSR, Fehlen der BHR, choreoathetoide Handbewegungen, Handstellung häufig, aber inkonstant, wie bei Ulnarisparese. Psychologisch: Testuntersuchung nicht durchführbar. Reagierte auf Anruf und Geräusche, indem es in die betreffende Richtung schaute, kein Wortverständnis, kein Blickkontakt möglich. Hingehaltene Gegenstände wurden angenommen, betrachtet und weggeworfen. Entweder teilnahmsloses Verharren oder Betrachten der Finger dicht vor den Augen. Keine Gefühlsäußerungen, besonders nach Berührung kurze Schreie, Abwehrbewegungen bei der Untersuchung. Internistisch o. B. Laboruntersuchungen (Blutbild, Urinstatus, BSG,

Serumeiweißelektrophorese, Liquoruntersuchung) und serologische Untersuchungen (auf Lues und Toxoplasmose) o. B. bis auf mehrfach positiven Ausfall der Eisenchlorid-Probe im Urin.

b. Krankengeschichte eines Kindes mit erhöhter Serinausscheidung

Familienvorgeschichte: Mutter bei Geburt 26 J., mittel- bis hochgradig debil, arbeitsscheu und triebhaft. Pneumencephalogramm bei Kindesmutter mit 15 J. ergab rechtsseitige Hirnatrophie (Geburtstrauma?), Vater unbekannt. Großmutter debil, Großvater Alkoholiker, Bruder der Kindesmutter kriminell, Schwester Hilfsschülerin.
Vorgeschichte: In der Mitte der Schwangerschaft fieberhafte Erkrankung mit Schnupfen, Husten und Halsentzündung. Klinikentbindung ohne Komplikationen. Nach 4 Tagen abgestillt, schrie wenig. Mit 8 Monaten wegen Bronchitis, dann weitere zweimal wegen Ernährungsstörungen im Krankenhaus. Im 3. Lebensjahr dritte Heimverlegung, Jaktationen des Kopfes, geistig Leistungen eines 1 1/2 Jährigen, keine Beteiligung an Gemeinschaftsspielen, Aggressionen gegen andere Kinder, Wutanfälle bei Verboten, Enuresis, Schaukelbewegungen vor dem Einschlafen.
Befund: 5 jähriger Knabe, 110 cm bei 18 kg (altersentsprechend). Angedeutete Balkonstirn, etwas weiter Augenabstand, Offenstehen des Mundes, angewachsene Ohrläppchen, HARRISONsche Furche, wenig verkürzte fünfte Finger und angedeutete Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen, Steilgaumen. Genetischer Hinweis aus dem Papillarleistenmuster der Hand negativ. Mäßige Reifebeschleunigung des Handskeletts. Pneumencephalogramm: deutliche Verbreiterung des rechten Vorderhornanteiles, fast völlig verstrichene Stammganglientaille, leicht verlängerter und schwach verbreiterter linker Ventrikel. EEG: stark unregelmäßiger, wechselhafter Kurvenverlauf, spontanes Auftreten generalisierter, typischer Spikes-Waves-Muster mit Maximum links-frontal zum Temporalpol hin. Generalisierte paroxysmale Dysrhythmie durch Augenschluß und Lichtreiz. Neurologisch o. B. Große zerklüfte-

te Rachenmandeln, respiratorische Arrhythmie. Psychologisch: Angemessenes Sprachverständnis, konnte aber nur einzelne Dinge benennen, Stammeln und echoartiges Nachsprechen, Ausdauer im Umgang mit Testmaterial, konnte einfache Figuren nachbauen, Malen im Kritzelstadium, BÜHLER-HETZER-Test IA 4, 11, EA 2, 11, EQ 0, 59.

Zunächst ängstlich-zurückhaltend, rasch eingelebt, guter Kontakt zu anderen Kindern, keine Aggressionen oder Trotzreaktionen, gutmütig, leicht zu leiten. Selten Einnässen. Im Alter von 6 1/2 Jahren noch kleinkindhaft, Merkfähigkeits- und Konzentrationsschwäche, keine Mengen- und Zahlenbegriffe, Mängel in der Formauffassung, Fortschritte in der Sprachentwicklung, von der Einschulung in die Heimsonderschule zurückgestellt.
Mit 6 7/12 J. Auffälligkeiten bei DC und PC der Harne auf AS. Blutbild, Urinstatus - einschließlich Eisenchlorid-Probe - Serumeiweiß-Elektrophorese sowie serologische Untersuchungen auf Lues und Toxoplasmose negativ bzw. o. B.

c. Krankengeschichte eines Mädchens mit Cystinurie

Familienvorgeschichte: Vater tuberkulosekrank, Mutter mit 46 J. an Hirnblutung bei hohem Blutdruck verstorben.
Vorgeschichte: Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig. Von 1 1/2 bis 2 1/2 J. lebensbedrohliche tuberkulöse Meningoencephalitis im Christophorus-Kinderkrankenhaus behandelt bei Restsymptomatik einer spastischen Parese des rechten Beines und einer erheblichen psychischen Reifeverzögerung. Eheschwierigkeiten der Eltern wegen der Tuberkulose des Vaters. Seit dem Tode der Mutter mit 8 J. in Heimpflege. Nach Bericht des Kinderheimes Bartelt mit 9 7/12 J. Nachziehen des rechten Beines und häufiges Stürzen beim Spiel, Nägel- und Kleiderknabbern, Einnässen und Einkoten tagsüber, Besuch der Anfangsklasse der Hilfsschule, einmal monatlich zum Vater beurlaubt, der als zu alt bezeichnet wird. Mit 10 9/12 J. im evangelischen Heim zur Rehabilitation körperbehinderter Kinder,

Rauenthalter Straße. Bei spastischer Lähmung des rechten Beines mit starkem Knick-, Senk- und Spitzfuß nachts Gipsschalenlagerung des Beines, Zudringlichkeiten gegenüber jungen Männern, seltene Besuche des Vaters, gute Schulleistungen in Deutsch und Musik, schlechte im Rechnen, unsaubere Handschrift.

Befund: 12 11/12 jähriges Mädchen, kräftiger Habitus, guter AZ, Größe, Gewicht und sekundäre Geschlechtsmerkmale altersentsprechend. Leichte Struma. Schulterhochstand rechts, rechte Hand etwas kleiner als linke, bei eingeschränkter grober Kraft und Dysdiadochokinese, rechter Oberarm- und Oberschenkelumfang 3 cm geringer als linker, rechtes Bein um etwa 2 - 3 cm verkürzt bei leichter Spitzfußstellung. Achilles-Sehnen-Reflex rechtsbetont bei positivem BABINSKI-Reflex rechts. Im Papillarleistensystem der Hand kein Hinweis auf Anlageschaden, Handskelett altersentsprechend. Röntgenaufnahmen des Schädels: Verdacht auf kleinere Gefäßkalkeinlagerungen, vermehrte Impressiones digitatae wie bei erhöhtem Schädelinnendruck. Lumbalpunktion und Pneumencephalographie wegen Fehlens der väterlichen Einwilligung nicht vorgenommen. EEG: Vom Mischtyp mit deutlicher Störung des Grundrhythmus als Ausdruck einer leichten, diffusen Hirnschädigung überwiegend occipital-basal. Myopie beidseits, Augenhintergrund: Blasse Papillen. Psychologisch (HAWIK, P-F-Test, COODENOUGH): Überwiegend läppische Albernheit, tratschig-breite Altklugheit und Distanzlosigkeit, konfabulatorische Züge des Redeschwalles, gewisses Bemühen bei Kritikunfähigkeit, insbesondere den eigenen Leistungen gegenüber, knapp unterdurchschnittliche momentane Merkfähigkeit. Leistungsfähigkeit im Bereich des konkreten Gestaltens und der gedanklichen Vollzüge schwach bis sehr schwach, verbale Möglichkeiten dem Hilfsschuldurchschnitt entsprechend (Verbal-IQ 70), bei praktischen Aufgaben wegen Störung der visuell-motorischen Koordination und der optischen Gestalterfassung noch erheblich abfallend (Handlungs-IQ 48). Mangel an emotional-affektiven Verarbeitungsmöglichkeiten. Guter Kontakt zu Erziehern und Kindern, freundliches Wesen, Erwachsenen gegenüber betulich höflich. Interesse und rege Teilnahme an Gruppenspielen.

Obwohl bei sozialen Aufgabenstellungen sehr selbständig, mußte die Patientin zur Ordnungsliebe angehalten und zur Verrichtung praktischer Aufgaben ermuntert werden. Vorsätze, etwas zu tun, erschöpften sich häufig in breit vorangehendem Redefluß. Einnässen und Einkoten nicht beobachtet.
KBR auf Toxoplasmose 1:10 positiv, SABIN-FELDMANN-Test 1:100 positiv, im Harn Cyanid-Nitroprussid-Probe auf Cystin positiv.
Bei eindimensionaler DC starke Verstärkung des ersten Fleckes oberhalb des Harnauftrages, bei zweidimensionaler PC (Professor BICKEL) starke Cystin-Vermehrung und möglicherweise leichte Lysin-Vermehrung. Keine weiteren laborklinischen Auffälligkeiten.

E. DISKUSSION

I. Allgemeines über den Aminosäurenstoffwechsel

Die Stoffwechselabläufe bei Mensch und Säugetier ähneln sich wie die organischen Strukturen weitgehend. Es werden nur geringe qualitative Abweichungen beschrieben. So soll Cystin bei den meisten Säugetieren fehlen (WESTALL, 1959). Andererseits wurde das Felinin - auch als "Cat spott" bezeichnet - jetzt in geringer Menge auch beim Menschen nachgewiesen (DENT). Die qualitative AS-Zusammensetzung des menschlichen Blutserums entspricht etwa derjenigen menschlicher Gewebe (WESTALL, 1959). Die AS-Gesamtkonzentration liegt in den Geweben jedoch höher, so daß die AS gegen ein Gefälle unter Energieaufwand transportiert werden müssen (DENT). Für die verschiedenen Gewebe und Körperflüssigkeiten werden jedoch im einzelnen erhebliche Unterschiede im AS-Gehalt angegeben. Eine Anreicherung von Citrullin, Asparaginsäure und Serin im Schweiß und diejenige von Glutamin, Asparagin-, Glutamin- und γ-Aminobuttersäure im Gehirn führt WESTALL (1959) an. Dabei ist der übrige AS-Gehalt des Hirnes im Vergleich zu dem des Blutes relativ niedrig. γ-Aminobuttersäure entsteht im Hirn aus Glutaminsäure durch Decarboxylierung (SHATUNOWA und SYTINSKY). Die Leber soll einen vergleichsweise niederen Gehalt an Arginin und Tryptophan, aber einen gegenüber Blut 4 bis 20 mal höheren Gesamt-AS-Gehalt aufweisen (MÜTING, 1958).

An die zentrale Stellung der AS im Stoffhaushalt erinnern die Einteilungen in essentielle und nicht-essentielle sowie in ketoplastische und glucoplastische AS. Der Erwachsene bedarf täglich einer Zufuhr von etwa 59 mg/kg Phenylalanin, 60 mg/kg Leucin, 43 mg/kg Valin, 39 mg/kg Lysin, je 24 mg/kg Methionin und Threonin, 23 mg/kg Arginin, 20 mg/kg Iso-Leucin sowie 14 mg/kg Histidin und 8 mg/kg Tryptophan (MÜTING, 1958). Diese vergleichsweise geringe Tryptophanzufuhr ist für die Bildung von gerade auch für die Hirnfunktion so wichtigen Stoffen wie Nicotinsäure und Serotonin unentbehrlich. Der wachsende Or-

ganismus braucht erheblich größere Mengen essentieller AS, der Säugling beispielsweise 90 mg/kg Iso-Leucin und 40 mg/kg Tryptophan. Kinder unter drei Monaten sind auch auf stärkere Histidinzufuhr angewiesen; bei Mangeldiät treten Ekzeme auf (SNYDERMAN).

Variationen in der Nahrungsaufnahme, die Fähigkeit, nicht-essentielle AS aufzubauen, die Resorptionsfähigkeit der Nierentubuli und Veränderungen des enzymatischen Gleichgewichtes beeinflußen den AS-Haushalt (BERRY, 1960, 12). Ist der Abbau des Nahrungseiweißes im Darm erfolgt, so mischen sich die dabei entstehenden AS mit denjenigen, die von den Darmzellen sezerniert werden (OETLIKER und KÄSER, STROHMEYER). Stuhluntersuchungen auf Metaboliten sind erst neuerdings Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. So stellte BICKEL (1964, 18) fest, daß γ- und α-Aminobuttersäure, Glutamin und Asparaginsäure im Stuhl in größeren Mengen als im Serum oder Urin angetroffen werden. Putrescin und Cadaverin lassen sich als bakterielle Stoffwechselprodukte normalerweise nur im Darminhalt finden.

Der Transportmechanismus der AS wurde am isolierten Rattendarm durch Aufbringen von AS-Lösungen untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß bibasische AS, wie Arginin, Ornithin und Lysin, gegenüber den monobasisch-monocarboxylischen einen anderen Transportmechanismus aufweisen, und daß die AS sich gegenseitig in der Absorption beeinflußen. So stimmuliert L-Asparaginsäure die Aufnahme von L-Prolin um 22 %. Die Absorption von Arginin wird durch Citrullin am stärksten angeregt, etwas schwächer durch einige neutrale AS. Andere neutrale AS wirken hemmend auf die Argininaufnahme (STROHMEYER).

Die Rolle der Nieren im AS-Haushalt geht aus den unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen - auch der einzelnen AS- in Plasma und Urin hervor. Nach glomerulärer Filtration werden die AS normalerweise zu 98 % im proximalen Tubulus retortus rückresorbiert (OETLIKER und KÄSER). Im Gegensatz zu den konstanteren Plasmawerten schwankt der AS-Gehalt des Urins beträchtlich. Er beträgt beim Ge-

sunden 80 bis 300 mg täglich oder weniger als 3 % des Urin-Stickstoffs (MEISTER). Eine besonders hohe Schwankungsbreite wird hinsichtlich der Glycinausscheidung beobachtet. Die hohen Glycinwerte im Urin im Vergleich zu den Plasmawerten ergeben sich aus der hohen Clearance von 4,0 ml/min (O' BRIEN und BUTTERFIELD). Die Möglichkeit, eine vermehrte Glycinausscheidung durch eine Screening-Methode zu erkennen, werden von CHILDS et al. für gering erachtet. Im allgemeinen wird Benzoat mit Glycin zu Hippursäure konjugiert. Bei erhöhter Eiweißzufuhr ist die Glycinausscheidung erhöht (CHILDS et al.). CHISOLM nimmt nach Steigerung des Eiweißangebotes eine Vermehrung von Histidin, Methyl-Histidin und Taurin im Urin an. Nach BERGER und ANTENER erhöht eine Eiweißzulage um das Sechs- bis Siebenfache die sehr veränderliche Histidinausscheidung um das 1,3 - bis 2,7-fache, das Gesamtamino-N um das 1,3- bis 2-fache. Histidin zeigt mit 6,3 ml/min eine noch höhere Clearance als Glycin. Im Vergleich dazu werden von CHISOLM die Werte für Alanin mit 1,0 ml/min und für Lysin gar nur mit 0,21 ml/min angegeben. Aus der Vermehrung von Glutaminsäure und Asparaginsäure im Urin gegenüber den Plasmawerten wurde geschlossen, daß aus Aminen und organischen Säuren in den Nierentubuluszellen AS entstehen können (WOOLF, 1963) und die Anwendbarkeit des Clearance-Begriffes auf den AS-Stoffwechsel von STAVE dementsprechend in Zweifel gezogen.

Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Eiweißsynthese nennt MÜTING (1958) die Nieren nach der Darmschleimhaut und vor der Leber an zweiter Stelle. Dabei ließ er offen, inwieweit der rasche Eiweißaufbau in der Darmwand der örtlichen Fermentproduktion oder dem Gesamtstoffwechsel dient. Für letzteren scheint der Leber zentralere Bedeutung zuzukommen. Im Hirn nimmt MÜTING (1958) nur eine langsame Neubildung von Eiweißkörpern an; McILWAIN beschreibt die Aktivität proteolytischer Fermente als geringer gegenüber derjenigen in der Niere oder Leber, aber stärker gegenüber derjenigen im Muskelgewebe. RICHTER spricht von einem raschen Eiweißumsatz im Gehirn, den er mit demjenigen in der Leber vergleicht.

Diese Auffassung vertreten jetzt die meisten Autoren (McILWAIN). Der Eiweißanteil am Hirntrockengewicht wird von McILWAIN für die Zeit der Entwicklung mit 50 %, für den Erwachsenen mit 35 % angegeben, der AS-Gehalt des Gehirnes mit dem Achtfachen im Vergleich zum Blutplasma. Im Gehirn machen dabei Glutaminsäure, Glutamin und γ-Aminobuttersäure (GABA) 3/4 der gesamten Menge aller freien AS aus (Lit. s. KANIG, 1966). Der im Hirn feststellbare hohe Gehalt an Glutamin-Synthetase wurde mit der Funktion der Ammoniak-Beseitigung in Zusammenhang gebracht und darauf hingewiesen, daß die Möglichkeit einer Decarboxylierung von Glutaminsäure zu GABA nur im Hirnstoffwechsel angetroffen wird (RICHTER). Es sei hier noch erwähnt, daß die AS Cystathionin in Gehirnen des Menschen und der Primaten, nicht aber bei anderen Tierarten nachgewiesen werden kann (TALLAN).

Die Einflüße des Lebensalters auf die AS-Ausscheidung werden verschieden beurteilt. Übereinstimmend wird eine HAA bei ganz jungen Säuglingen und Frühgeborenen beschrieben. Nach SCHREIER (1962) ist die HAA in den ersten 24 Stunden besonders ausgeprägt und nimmt dann in den nächsten 3 Tagen ab, um bei Konstanz im Erwachsenenalter erst im Senium wieder aufzutreten. Prolin und Hydroxyprolin sind nach WOOLF und NORMAN bei reifen Säuglingen vom sechsten Lebenstag, bei Frühgeborenen von der vierten Woche an bis zum fünften oder sechsten Lebensmonat erhöht. Bei Frühgeborenen wird außerdem eine Tyrosinurie beschrieben, die nach ACTH-Verabreichung verschwindet. Als Ursache der Ausscheidungsvermehrung von AS bei Frühgeborenen wird eine verminderte tubuläre Rückresorption infolge Funktionsunreife angenommen (O' BRIEN und BUTTERFIELD).

Die häufig beschriebene HAA der Schwangerschaft mit Erhöhung der Histidinausscheidung wird auf eine hormonell gesteigerte Glomerulusfiltration zurückgeführt (SOUPART). Nach DENT und WALSHE enthält das fötale Blut mehr AS als das mütterliche; nach SCHREIER (1962) kann postnatal eine Taurinvermehrung festgestellt werden.

Sowohl hinsichtlich der Stoffwechselgestörten als auch zahlreichen, klinisch bedeutungslosen AS-Ausscheidungsvarianten bestehen erhebliche geographische Besonderheiten. So wurde eine Lysinurie besonders häufig bei Orientalen gefunden (POSER und BUNCH). Der Anteil der β-Aminoisobuttersäure-Ausscheider an der Gesamtbevölkerung wurde in England mit 10 %, bei Mongolen mit 60 %, bei Negroiden mit 40 % (WESTALL, 1962) und in Japan mit 43 % (TERAO) angegeben. Die Häufigkeit der Erbanlage (Genfrequenz) für die Phenylketonurie wurde nach Untersuchungen an Abstammungsgruppen in Irland und Westschottland dort viermal so hoch geschätzt als in Südengland. Der Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn selbst tritt in Gebieten mit der höheren Genfrequenz dem rezessiven Erbgang entsprechend sechzehnmal häufiger auf. In Afrika soll die Erkrankung selten sein (WOOLF, 1963). Sie wurde auch bei Mäusen festgestellt und bei Affen durch Fütterung von Phenylalanin experimentell erzeugt (COHMAN zitiert nach WOOLF, 1963).

Man trifft die Stoffwechselleiden deutlich familiengebunden an. Vererbt werden sie meist rezessiv-autosomal; gelegentlich kommt auch - wie beim LOWE-Syndrom - ein rezessiver Erbgang mit Koppelung an das X-Chromosom vor (PFÄNDLER).

II. Hyperaminoazidurien

a. Begriff und Einteilung

Von den mehr als 100 bekannten genetisch bedingten Stoffwechselabweichungen gehen ungefähr 30 bis 40 mit einer Änderung der AS-Ausscheidung einher, meistens mit einer Ausscheidungssteigerung (PFÄNDLER).

Durch die Beobachtung der AS-Ausscheidungsverhältnisse können aber keineswegs alle AS-Stoffwechselstörungen erkannt werden. Bei der von HOOFT bei einem zweijährigen, geistesschwachen Kind mit Krämpfen und Hyperpnoe beschriebenen Methioninabsorptionsstörung wurde im Urin und Stuhl α-Oxybuttersäure nachgewiesen. Eine HAA bestand nicht. Bei der T-Substanz-Anomalie, die COLES und Mitarbeiter mitteilten, konnte erst nach elektrolytischer Entsalzung im Urinchroma-

togramm ein Pigmentfleck nachgewiesen werden, der die Eigenschaften des Harnstoffoxydationsproduktes Alloxan besaß. Entdeckt wurde die Anomalie bei einem psychomotorisch stark zurückgebliebenen vierjährigen Kind mit Ptose und Cyanoseanfällen, bestätigt bei fünf weiteren unter zahlreichen zurückgebliebenen Kindern.

Wenden wir uns den Stoffwechselkrankheiten und -anomalien zu, die mit einer HAA verbunden sind oder bei denen die Ausscheidungsvermehrung bestimmter AS imponiert: Eine HAA wird definiert als eine α-Amino-Stickstoffausscheidung von mehr als 2 % des Urin-Rest-Stickstoffes. Nur im Neugeborenen-, Pubertäts- und Greisenalter soll eine Überschreitung dieses Grenzwertes normalerweise verzeichnet werden können (BERGER). Auch EFRON weist darauf hin, daß nicht jede HAA krankhaft ist und führt die häufige Glycinvermehrung als Beispiel an.

Bei der selektiven Darstellung der AS darf nicht außer acht gelassen werden, daß neben den AS ein Vielfaches an organischen Stoffen ausgeschieden wird. NORDMAN J. und R. nennen als Tagesausscheidung 65 bis 670 mg Glucuronsäure mit Phenolkörpern, Steroiden und Dicarbonsäuren konjugiert, 250 mg Phenylacetylglucuron, 15 bis 50 mg Oxalsäure, 8 bis 17 mg Milchsäure neben über 200 aromatischen und sonstigen Verbindungen. Diese Stoffe unterliegen weit erheblicheren Konzentrationsschwankungen in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme als die AS und bestimmen neben Kochsalz und Harnstoff überwiegend den pH-Wert des Harnes.

Wenn wir in unserer Arbeit auch von der Darstellung der freien AS ausgehen - bzw. uns auf deren Beschreibung beschränken -, so muß doch daran gedacht werden, daß erhebliche Mengen von AS in gebundener Form im Harn enthalten sind. So wurden bei der Milchsäureazidose zweier Geschwister 72 bzw. 142 mg/100 ml Serinlaktat im Harn 1962 von HARTMAN et al. nachgewiesen. Klinisch bestanden Gelbsucht und Respirationsstörungen.

Nierensteine machten erstmals auf die Cystinose aufmerksam und leiteten um 1949 die Erfolge der chromatographischen AS-Untersuchungen ein (HERMANN, et al. zitiert nach SCHÖNENBERG). Gerade in den letzten Jahren sind neue krankhafte HAA entdeckt und erforscht worden. Zugleich wuchs die Zahl der Einteilungsmöglichkeiten. Je nach der Stellung der AS im Intermediärstoffwechsel können infolge spezifischer Enzymdefekte Abbau und Umbau benachbarter AS betroffen und zusammen beschrieben werden. Als Störungen des Harnstoffzyklus wurden eine Citrullinurie und eine Arginino-Succinurie bekannt. Im Bereich des Methioninstoffwechsels können die Homocystinurie, die Cystathioninurie und die Cystinurie genannt werden. Eine Zusammenfassung nach Ähnlichkeiten der chemischen Struktur der an der Stoffwechselstörung beteiligten AS als Diamino-Monocarbonsäuren, dibasische AS oder Iminosäuren, bietet sich entsprechend der Übereinstimmung im Stoffwechsel- und chromatographischen Verhalten an. Im Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik von MÜLLER und SEIFERT finden wir eine Unterteilung der HAA in:

1. Sekundäre HAA
   a) Bei erhöhtem AS-Spiegel im Blut ("Overflow"-HAA), wie bei schwersten Leberschädigungen, wahrscheinlich auch die nach ACTH- oder Cortison-Verabreichung und nach Vergiftungen mit Chloroform, Phosphor oder Uran.
   b) Bei normalem Blut-AS-Spiegel auf Grund isolierter Störungen der tubulären Rückresorption (renale HAA). Die renalen HAA können auf einem hereditären Tubulusdefekt beruhen wie die Cystinurie oder durch eine hereditäre, generalisierte Stoffwechselkrankheit ausgelöst werden, die gleichzeitig oder sekundär zu einem Tubulusdefekt führt. Letztere werden dann auch zu den primären HAA gerechnet.
2. Primäre HAA bei normalem Blut-AS-Spiegel als Folge all-

gemeiner Stoffwechselstörungen, wie Cystinosis, Morbus WILSON, Galaktosämie und progressive Mudkeldystrophie.

EFRON nimmt die Unterscheidung in primäre und sekundäre HAA ebenfalls vor. Zur ersten Gruppe rechnet er die HAA bei Morbus WILSON, BABER's congenitale Cirrhose, Galaktosämie, Cystinosis, das FANCONI Syndrom der Erwachsenen, das LUDER-SHELDON-Syndrom und das Oculo-cerebro-renale Syndrom von LOWE u. a. Bei der Unterteilung der primären HAA unterscheidet EFRON die Überlauf (Overflow)-HAA, die Schwellenwert (No-treshold)-HAA und die renale oder Transport-HAA. Die Überlauf-HAA wird durch den Aktivitätsverlust eines Enzyms hervorgerufen. Bei der Schwellenwert-HAA können auf Nebenwegen des Stoffwechsels gebildete AS nicht ausreichend rückresorbiert werden. Bei der Transport-HAA schließlich fehlt ein Trägerprotein zur aktiven Rückresorption. Unter den sekundären HAA führt EFRON die HAA bei Myelom, Tetracyclinverabreichung und tubuläre Rückresorptionsunreife in den ersten drei Lebensmonaten an. Unter den speziellen HAA der sekundären Reihe nennt er die Vermehrung des Äthanolamins beim primären Hepatom und die des Cystathionins beim adrenalen Neuroblastom. Den speziellen können mit STAVE die generalisierten HAA gegenübergestellt werden, bei denen die AS-Ausscheidung insgesamt gesteigert ist ohne Hervortreten einer einzelnen AS oder AS-Gruppe. OETLIKER und KÄSER treffen anhand der Clearanceverhältnisse die Unterscheidung zwischen Überlauf-HAA, z. B. nach Cortison, ACTH und Thyroxin, und renalen HAA. Für die meisten HAA wird eine Kombination der genannten Mechanismen angenommen. BERGER unterteilt die HAA in solche, die als Folge von Krankheiten der Nieren, der Leber oder des intermediären Stoffwechsels auftreten. An Nierenfunktionsstörungen wären die Schwermetallvergiftungen, z. B. die Sublimatniere, zu nennen. Aber auch der Morbus WILSON könnte hier angeführt werden, da er auch durch eine Intoxikation der Nierentubuluszellen, und zwar durch Kupfer, charakterisiert ist (DENT u. WALSHE). Diese führt nach BARON et al. zu einer vermehrten Ausscheidung von Prolin, nach RELVAS zu einer

Rückresorptionsstörung fast aller AS. Bei einem Leberfunktionsausfall ist nach MEISTER die Desaminierung gestört; es werden besonders Cystin, Taurin, β-Aminoisobuttersäure, Methyl-Histidin, Äthanolamin und Methionin ausgeschieden. Nach TERAO müssen die Lebererkrankungen fortgeschritten sein, ehe eine HAA nachweisbar wird.

Wir bevorzugten entsprechend der uns gestellten Aufgabe eine Einteilung der HAA unter dem Gesichtspunkt der Häufigkeit, mit welcher die HAA nach den bisher veröffentlichten Beschreibungen erwartet werden können.

Zu den häufigeren HAA zählen:

1. Die β-Aminoisobuttersäure(BAIBA)-Ausscheidung

Normalerweise wird diese AS nur in Spuren nachgewiesen. Sie ist kein Bestandteil des Eiweißmoleküls, sondern entsteht beim Thyminabbau. In unseren Breiten wird sie mit einer Häufigkeit von fünf bis zehn Prozent in der Bevölkerung beobachtet (BERRY). Bei Mongoloiden mit 21-Trisomie wurde ein höherer Prozentsatz von BAIBA-Ausscheidern festgestellt (GOODMAN et al.). BERRY (1960, 13) fand dagegen bei 15 Mongoloiden höchstens Spuren dieser AS. BAIBA wird nach Stressituationen, wie Infektionen, Bestrahlungen und Operationen, in erheblichen Mengen ausgeschieden (SOUPART).

Die Tagesausscheidung von etwa 700 Kindern wurde mit durchschnittlich 37 mg ermittelt (BERRY, 1960, 12). Bei Vorliegen der Anomalie werden ungefähr 100 mg täglich ausgeschieden (BERRY, 1960, 13). Entsprechend der Annahme, daß die BAIBA beim Thymin-Abbau entsteht, wurde ein Thyminbelastungsversuch von FINK et al. angegeben. Krankheitssymptome werden bei BAIBA-Ausscheidern nicht beobachtet.

2. Die Cystinurie

Sie gehört nach SCHREIER (1963) zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselanomalien und betrifft nach seinen Feststellungen 2 % der Be-

völkerung. Neben Cystin wird aber auch Arginin, Lysin und Ornithin vermehrt ausgeschieden. Handelt es sich um rezessive Erbträger der Störung, so entstehen meist keine gesundheitlichen Nachteile. Homozygote Individuen erkranken meist schon in der Jugend an Konkrementbildungen in den Nieren und Harnwegen (SCHREIER 1963). MÜTING gibt 1958 bereits 300 Fälle in der Literatur an und berichtet, daß BICKEL bei der Untersuchung von 10534 Studenten eine Häufigkeit der Anomalie von 0,2 - 0,4 % fand.

McCARTHY et al. beschrieben die HAA bei einem 46- und bei einem 54-Jährigen. Infolge verminderter tubulärer Rückresorption stellten sie eine Ausscheidung von 1,3 bzw. 1 g Cystin, 568 bzw. 158 mg Lysin und 469 bzw. 273 mg Arginin fest. MILNE beschrieb neben der Transportstörung für die dibasischen AS Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin im Bereich der Nierentubuli auch eine solche der Darmschleimhautzellen. Wie MILNE et al. an anderer Stelle berichteten, wurde nämlich S_{35}-markiertes Cystin von der Duodenalzellmembran bei Cystinurikern in geringeren Mengen aufgenommen (zitiert nach McCARTHY et al.). MEISTER betont ebenfalls, daß die Cystinurie keine Cystinstoffwechselstörung darstellt. Er fand in einem Falle neben der Vermehrung der Diamino-Monocarbonsäuren auch Putrescin und Cadaverin, die wahrscheinlich durch Bakterien-Decarboxylasen im Urin entstanden waren. Nach MÜTING (1963) steigt die Cystinausscheidung bei normaler Plasmakonzentration nur an, wenn Cystin und Methionin zugleich verabreicht werden.

Enge Verbindung besteht zwischen der Cystinurie und dem TONI-DEBRE-FANCONI-Syndrom oder dem "Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes". Dieses Krankheitsbild wurde 1933 erstmals beschrieben und wird als primäre Tubuluserkrankung aufgefaßt. Bei mehr als der Hälfte der Fälle wurden im ersten und zweiten Lebensjahr die ersten Krankheitszeichen, wie Appetitlosigkeit und Erbrechen, festgestellt, später Osteoporose und Rachitis.

Zu erwähnen ist noch die steigende Zahl von Erwachsenen, die am

FANCONI-Syndrom erkranken. COTTIER et al. führten 1962 aus der Weltliteratur 26 Fälle an und beschrieben einen solchen mit Lungentuberkulose, den sie als sekundär auffaßten. GROSS berichtet von einem Erwachsenen mit sekundärem FANCONI-Syndrom nach Tetracyclin-Verabreichung. ROSENKRANZ und SWOBODA schilderten bei zwei Erwachsenen nadelartige Einschlußkörperchen in den Nierentubuli bei multiplem Myelom und FANCONI-Syndrom. Weitere Befunde teilten COSTANZA und SMOLLER sowie ILLIG und PRADER mit.

Das Krankheitsbild der Cystinosis wird als Speicherkrankheit infolge Abbaustörung der AS mit sekundärer Tubuluserkrankung gewöhnlich streng von der Cystin-Lysinurie unterschieden x). Die Cystinosis tritt mit Glucosurie, massiver aber wechselhafter HAA und Proteinurie auf. Ablagerung von Cystinkristallen finden sich in den Nierentubuli, in der Cornea und in vielen anderen Organen. Die Kranken sterben meist vor dem dritten, seltener bis zum 13. Lebensjahr (SCHREIER). Ein Fall im Erwachsenenalter wurde von COGAN und Mitarbeitern mitgeteilt. BICKEL (1964, 17) errechnete die Genhäufigkeit bei Annahme einer rezessiv-autosomalen Vererbung auf 1:40000. PFÄNDLER und BERGER geben die Häufigkeit der manifesten Cystinosis mit 1:600000 an.

Über erbliche Pankreatitis und HAA wird von GROSS et al. (1964, 69) berichtet und zwar bei drei Kranken und drei Krankheitsverdächtigen. Sieben Glieder dieser Familie zeigten Lysinwerte über 1600 mg täglich (normal 63 $\pm$ 4 mg) und Cystinwerte um 848 mg (normal 94 $\pm$ 8 mg). Arginin lag im Urin sechsfach über dem Durchschnitt.

3. Die Phenylketonurie

Sie ist die bekannteste der mit Schwachsinn einhergehenden Stoffwechselerkrankungen und wurde 1934 von dem Norweger FÖLLING beschrieben. SCHULTZE-JENA schätzte 1962 die Zahl der beobachteten Fälle

x) JACKSON et al. beschrieben elektronenmikroskopische Veränderungen in 2 Fällen von FANCONI-Syndrom mit Cystinosis.

bereits auf 1000. Der Schwachsinn ist bei der Mehrzahl unbehandelter Fälle hochgradig. Der Intelligenzquotient liegt bei 75 Prozent der Stoffwechselgestörten unter 30, bei 10 Prozent zwischen 30 und 40 und nur bei 2 Prozent zwischen 50 und 60. COATES et al. beschrieben 4 Fälle mit normaler Intelligenz. Auf der anderen Seite wurden auch psychisch gestörte Kinder, die aber selbst keine AS-Stoffwechselstörung aufwiesen, beschrieben, deren Mütter an einer Phenylketonurie litten. Eine irreversible Hirnschädigung kann also schon in utero auftreten (MABRY et al.). Bei 25 Prozent der Erkrankten werden Krampfanfälle beobachtet, bei 95 Prozent EEG-Auffälligkeiten (WOOLF, 1963). Was die Häufigkeit des Leidens betrifft, so schätzt SCHULTZE-JENA die Zahl der Phenylketonuriker auf 1:25000, die Zahl der in Deutschland lebenden auf 2000. JERVIS nennt für die USA ebenfalls die Zahl von 1:25000 (zitiert nach WOOLF, 1963). MÜTING schätzt, daß 0,5 bis 3 Prozent aller schwachsinnigen Anstaltsinsassen in den USA an der FÖLLINGschen Krankheit leiden. MUNRO nennt für Groß-Britannien die Zahlenverhältnisse 1:17000 bis 1:50000. ARMSTRONG und LOW fanden innerhalb von 10 Jahren in Utah 11 Fälle unter 224576 Lebendgeburten, was einem Zahlenverhältnis von 1:20400 entspricht (zitiert nach WOOLF, 1963). Neuere Schätzungen nehmen eine Häufigkeit von 1:10000 an (BICKEL, 1965). SCHÖNENBERG fand unter 2014 Hilfsschülern einen Krankheitsfall (zitiert nach MÜTING), ZIELANG einen anderen unter 2200 Hilfsschülern (zitiert nach WOOLF, 1963).

Den Phenylalanin-Gehalt des Blutes Normaler gibt SCHULTZE-JENA mit 0,7 bis 1,5 mg/100 ml an, die tägliche Ausscheidung im Harn mit 1 bis 38 mg. Bei Kranken fand er eine Erhöhung der Werte im Blut auf das Zehn- bis Dreißigfache,[x)] im Urin auf 0,3 bis 1,2 g täglich. PERRY stellte bei Heterozygoten 1,13 $\pm$ 0,26 mg/100 ml Phenylalanin im Blut fest, bei Gesunden 0,92 $\pm$ 0,28 mg/100 ml.

Die Phenylketonurie beruht auf der Störung eines rezessiv-autosomalen Genes mit polyphäner Wirkung (PFÄNDLER). Als primärer Defekt ist infolge Mangels an dem Enzym Phenylalanin-Hydroxylase der Abbauweg des Phenylalanins über das Tyrosin beeinträchtigt. Dabei wer-

x) HUDSON et al. beschrieben eine schwachsinnige Phenylketonurikerin (IQ = 64) mit niedrigem Phenylalanin-Plasma-Gehalt (0,4 - 2,4 mg/100 ml) bei typischem Ausfall des Urintests.

den zwei Fraktionen der Phenylalanin-Hydroxylase beschrieben, von denen nur die leberspezifische Fraktion I bei der Phenylketonurie fehlt (MITOMA et al., 1957, 121). Nach PERRY et al. (1964) kann der Phenylalanintransport mit dem des Tyrosins in Konkurrenz treten. Hinsichtlich der Ursachen der geistigen Ausfallserscheinungen bestehen die verschiedensten Hypothesen. So wird die Vermehrung der Phenylbrenztraubensäure im Hirn angeschuldigt, deren Ausscheidung bei normal-intelligenten Phenylketonurikern nicht oder nur gering erhöht gefunden wurde. Die Phenylbrenztraubensäure kann hemmend auf die DOPA-Decarboxylase bzw. die L-AS-Decarboxylasen im Hirn einwirken (WOOLF, 1963; TASHIAN, 1963). Es besteht auch eine Tryptophanstoffwechselstörung. Der Abbau des Tyramins in o-OH-Phenylmilchsäure ist durch Hemmung der p-OH-Phenylbrenztraubensäureoxydase vermindert. MITOMA et al. (1957, 122) wiesen an Rattenhirnhomogenaten nach, daß o- und m-Tyrosin vom Gehirn aufgenommen und zu den entsprechenden Aminen decarboxyliert wird, die eine Amphetamin-ähnliche Wirkung zeigen. Entsprechendes nehmen MITOMA und Mitarbeiter vom o-Tyramin an, das bei Phenylketonurie vermehrt gebildet wird. Die Hemmung der DOPA-Decarboxylase hat eine Verminderung der Adrenalinbildung zur Folge (WOOLF, 1962). Die Herabsetzung der 5-Hydroxylation von Tryptophan führt zu einer mangelhaften Serotoninproduktion (PERRY et al., 1964; CARREDY et al.). So zeigte COLEMAN an Mäusen, daß Verfütterung von Phenylessigsäure zu einer Verminderung von 5-Hydroxytryptophan-Dekarboxylase und damit zu einer geringeren Ausscheidung von Serotonin und GABA bei Carcinoidgeschwülsten führte. Auch HANSON und TASHIAN nehmen eine Herabsetzung des Gehaltes an γ-Aminobuttersäure (GABA) durch Hemmung der Glutaminsäure-Decarboxylase durch Phenylalanin und dessen Metabolite an. Eine verminderte Serotoninproduktion muß auch infolge einer gestörten Tryptophanresorption durch den hohen Phenylalaningehalt der Darmzellen in Betracht gezogen werden (DRUMMOND et al.). Durch Phenylalanin kann auch der Transport anderer AS in die Zellen gehemmt sein (MITOMA et al., 1957, 122), so die Aufnahme des 5-Hydroxytryptophans in das

Hirn (WOOLF, 1963). Auch die direkte Anhäufung eines oder mehrerer Stoffwechselprodukte könnte die Hirnfunktion beeinträchtigen.

4. Die Galaktosämie

Für diese Krankheit nimmt BICKEL (1963) eine Häufigkeit von 1:70000 bzw. eine Genfrequenz von 1:268 an. Nach SCHREIER waren 1963 bereits 150 Fälle näher untersucht worden. Allein in Heidelberg wurden innerhalb kurzer Zeit 5 Anomalieträger behandelt. Die Störung beruht auf einer Herabsetzung der Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase, die an Erythrozyten meßbar ist. Schwere Fälle führen unbehandelt in den ersten Lebenswochen zum Tode, leichte lassen sich durch den Galaktosebelastungstest feststellen und zeigen lediglich eine Abneigung gegenüber Milch. Bei ausgeprägtem Krankheitsbild finden sich Lebercirrhose und Nierentubulusschädigung mit einer HAA ähnlich derjenigen bei Morbus WILSON. Glycin, Alanin, Threonin, Serin und Leucin werden stark vermehrt ausgeschieden. Daneben besteht eine leichte Proteinurie.

Zu den selteneren HAA zählen:

1. Die Histidinämie und Histidinurie

Die Störung wurde bei zwei Schwestern 1961 von GHADIMI, PARTINGTON und HUNTER beschrieben. SCHREIER nennt 1963 bereits 20 Fälle. LA DU et al. berichteten 1963 von zwei Fällen mit einem Plasmahistidingehalt von 17,3 bzw. 13,4 mg% und einer durchschnittlichen Urinhistidinausscheidung von täglich 378 mg. AUERBACH et al. geben 1962 bei einem Kranken im Urin einen Histidingehalt von 506 mg die an gegenüber 24 mg die bei einer Kontrollperson. In der Veröffentlichung wird darauf hingewiesen, daß BESSMAN und BALDWIG die Histidinurie als ein eigenes Krankheitsbild von der Histidinämie abgrenzen. Während die Histidinurie als eine dominant vererbliche Schwäche der Rückresorption durch die Nierentubuli angesehen wird, nehmen LA DU et al. als Ursache der Histidinämie eine Blockierung der Leberhistidase an (BALDRIDGE und AUERBACH). Ein Histidasemangel ist in der

Haut feststellbar (LA DU et al.). Im Harn der vierjährigen Kranken wiesen BALDRIDGE und AUERBACH Imidazol-Brenztraubensäure nach Histidinverabreichung nach. Auch Imidazol-Milchsäure und -Essigsäure werden in großen, nahrungsabhängigen Mengen ausgeschieden (SCHREIER, 1963). Diagnostiziert wurde die Krankheit ausschließlich durch den positiven Ausfall der Eisenchlorid-Probe. Hinsichtlich der Symptomatik imponieren neben einer Pigmentarmut Aussprachesschwierigkeiten bei verhältnismäßig gut entwickelter Intelligenz.

2. Die Homocystinurie

Das Krankheitsbild wurde 1963 von CARSON, CUSWORTH, DENT, FIELD, NEILL und WESTALL entdeckt. SHI-MING-CHOU et al. nehmen 1965 etwa 25 Fallbeschreibungen an, SCHIMKE et al. nennen im gleichen Jahr 38 Fälle aus 20 Familien. Während die meisten Autoren eine Tubulopathie annehmen, handelt es sich nach MUDD et al. um eine Überlauf-HAA. Der Plasmamethioningehalt ist erhöht, jedoch nicht die Methionin-Harnausscheidung. Neben der Hypothese eines Methionin-Transportdefektes (KOMROWER und WILSON) wird ein Enzymblock zwischen Methionin und Cystein in Form eines Cystathionin-Synthetase-Mangels angenommen (BRENTON et al., FINKELSTEIN et al.), als Folge davon ein Defizit an Cystathionin im Hirn (GERRITSEN und WAISMAN). Neben der Tubulopathie besteht auch eine Resorptionsstörung der Dünndarmschleimhaut, z. B. auch für Tryptophan, das vermehrt in den Dickdarm gelangt. Hier wird es von Bakterien abgebaut, was zu einer Indolurie führt, wie sie MILNE auch für das HARTNUP-Syndrom und die Cystinurie beschreibt. Die erhöhte Indolausscheidung im Harn kann durch Antibiotika beseitigt werden; die psychischen Ausfälle bleiben aber bestehen. An körperlichen Auffälligkeiten werden Entwicklungsverzögerungen, Linsendislokation und Pigmentmangel beobachtet. Die Homocystinausscheidung im Urin wird in einem Falle mit 72 mg täglich angegeben (CARSON et al.). Im Harn Gesunder ist die AS nicht nachweisbar.

3. HARTNUP-Syndrom

Das Syndrom wurde von BARON, DENT, HARRIS, HART und JEPSON 1956 als Krankheitsbild mit renaler HAA beschrieben und nach der Familie, in der diese zuerst festgestellt wurde, H-disease benannt. Es waren Alanin, Serin, Asparaginsäure, Glutamin, Valin, Leucin und Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin vermehrt bei Fehlen von Prolin, Hydroxyprolin, Methionin und Arginin. 1961 nimmt HALVORSEN bereits 14 Fälle an und beschreibt zwei weitere im Alter von 10 und 14 Jahren aus Norwegen. Dabei wies der Zehnjährige allerdings ein normales AS-Chromatogramm des Harnes auf. ASATOOR et al. führen 1963 insgesamt 15 Fälle auf. Sie nehmen eine AS-Transportstörung an und nennen die Hypothese einer Änderung der Darmflora. Eine Indolurie, besonders von Indolessigsäure und Indikan (WOOLF, 1963), läßt sich auch hier mit Neomycin beseitigen. Xanthurensäure, Kynurenin und Aminohippursäure werden ebenfalls vermehrt ausgeschieden (FOIS und LECCHINI).

4. Das LOWE-Syndrom

Das cerebro-oculo-renale Syndrom wurde von LOWE et al. 1952 beschrieben. SCHAPER und HORSTMANN fügten 1963 den damals bekannten 18 Fällen einen weiteren mit Hydrocephalus, Nephrocalcinose und Nephrolithiasis hinzu. Der sechsjährige Knabe wies eine mongoloide Stellung der Lidachsen, die für dieses Krankheitsbild typische Linsentrübung, grobschlägigen Horizontalnystagmus (bereits mit 3 Monaten), leichten Strabismus convergenz, eine Überstreckbarkeit der distalen Gelenke und eine leichte Leberschwellung auf. Der meist alkalische Harn hatte ein Aussehen wie Grapefruit-Saft und einen aromatischen Geruch. Dabei bestanden neben einer HAA eine Proteinurie, eine wechselhafte Glucosurie sowie eine stark positive SULKOWITCH-Probe. Letztere wurde mit einer gesteigerten Nebenschilddrüsentätigkeit in Zusammenhang gebracht, die HAA mit einer Tubulusinsuffizienz. Und zwar wurden Prolin, Lysin, Arginin, Valin, Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Alanin, Glutamin und Threonin ver-

mehrt ausgeschieden. SCHWARTZ et al. zeigten bei drei Kranken und drei gesunden Mitgliedern einer Familie, daß eine Ornithin-Belastung die HAA verstärkte bzw. eine solche auslöste.

5. Die Ahornsirup-Krankheit

Die Verzweigtketten-Ketonurie wurde 1960 von DANCIS, LEVITZ und WESTALL als eigenes Krankheitsbild aufgeklärt. Ein an Suppenwürze oder Ahornsirup erinnernder Geruch, der dem Krankheitsbild den Namen gab, tritt erst um den sechsten Lebenstag auf, wenn die Hirnschädigung bereits eingetreten ist (SCHREIER, 1963). SRIKANTIA et al. berichteten 1964 über einen siebenjährigen Kranken und zählten 13 früher beschriebene Fälle auf. Unbehandelte Kinder sterben innerhalb von Wochen und Monaten. MEANWHILE (zitiert nach WESTALL) schildert ein diätetisch behandeltes Kind, das mit sieben Monaten noch als normal befunden wurde. Mit drei Jahren war es dann doch psychisch auffällig. Einen leichteren Krankheitsverlauf - auch ohne Diät-beschrieben MORRIS et al. Bei der Verzweigtketten-Ketonurie liegt eine Störung der oxydativen Decarboxylierung vor (KIIL et al.). Isoleucin war beispielsweise mit 0,23 mg/100 ml, Valin mit 0,72 mg/100 ml und Leucin mit 5,3 mg/ 100 ml im Plasma eines Kranken erhöht. Der letztere Wert entspricht einer Erhöhung auf das Zehnfache der Norm. Die Urin-Tagesausscheidung betrug bei dem Fall von DANCIS et al. 39,4 mg (normal 3 - 8 mg) für Leucin, 13,5 mg (normal 2 - 5 mg) für Isoleucin, 15,4 mg (normal 2 - 4 mg) für Valin und 18,7 mg (normal 1 - 10 mg) für Taurin. Alanin, Serin und Threonin waren vermindert. Eine anfänglich (bis 1963) angenommene Plasma-Methionin-Erhöhung war durch Alloisoleucin vorgetäuscht worden, das man bisher nicht in Körperflüssigkeiten gefunden hatte (WESTALL, TADA et al.). PATRICK stellte bei Kranken eine erhöhte α-Ketoglutarsäure-Ausscheidung fest, MENKES beschreibt die α-Keto-β-methyl-valeriansäure als Ausscheidungsprodukt des Isoleucin, die α-Ketoisocapronsäure als das des Leucins und die α-Ketovaleriansäure als das des Valin.

DANCIS et al. erprobten an fünf Kranken einen Belastungstest mit radioaktivem Leucin und Valin. Sie maßen die Abnahme der Radioaktivität peripherer Leukocyten und wiesen nach, daß bei Gesunden beim Abbau der AS, deren Carboxylgruppe radioaktiv markiert wurde, radioaktives CO_2 entstanden war. Nachdem bereits LONSDALE et al. Heterozygote in Bezug auf die Krankheitsanlage nach Belastung mit Isoleucin, Leucin und Valin bzw. mit Leucin allein anhand eines stärkeren Anstieges des Gehaltes an diesen AS im Plasma ermittelt hatten, bestätigten WOODY und HARRIS den Wert eines Leucin-Toleranztestes, indem sie 51 Personen einer krankheitsbelasteten Familie überprüften. Auch von LINNEWEH und EHRLICH liegen Testergebnisse vor.

Zu den sehr seltenen HAA zählen:

1. Der Arginin-Bernsteinsäure-Schwachsinn

1958 beschrieben ALLAN, CUSWORTH, DENT und WILSON zwei Fälle eines Krankheitsbildes, das in seinem ernsten Verlauf weitgehend der Verzweigtketten-Ketonurie gleicht. Neben Koordinationsstörungen, Chorea und Athetose werden Bewußtseinstrübungen, Krampfanfälle und zunehmende Geistesschwäche beobachtet. Das Leiden führt meist innerhalb des ersten Lebensjahrzehntes zum Tode.

Die normalerweise im Urin ausgeschiedenen AS, wie Glycin, Alanin und Taurin, wurden in geringeren Mengen angetroffen; die Natur des Hauptfleckes konnte erst später im PC als Arginin-Bernsteinsäure identifiziert werden (SCHREIER). WALLIS et al. führten 1963 fünf bekannte Fälle an und fügten eine Familie mit vier weiteren hinzu. Die Ausscheidung der Arginin-Bernsteinsäure im Harn betrug in einem Falle 18,8 bis 31,3 mg täglich, in einem anderen 330 mg. SCHREIER und LEUCHTE beschrieben 1965 den ersten Fall auf dem europäischen Festland. SCHREIER nennt eine tägliche Ausscheidung von 3 g Arginin-Bernsteinsäure. Die AS ist im Liquor angereichert. Sowohl eine Synthetase als auch ein spaltendes Enzym, des-

sen Ausfall bei der Krankheit angenommen wird, wurden im Gehirn nachgewiesen (RATNER et al., zitiert nach SCHREIER).

2. Die Citrullinurie

Die Erstbeschreibung erfolgte durch Mc MURRAY, MOHYNDDIN, ROSITTER, RATHBUN, VALENTINE und KOEGLER 1962. Die Tagesausscheidung der AS lag zwischen 0,48 und 2,15 g (normal nach SCHREIER 30 - 80 mg). Der Citrullinspiegel im Plasma und Liquor war auf das 50- bis 100-Fache der Norm erhöht, so daß ein Enzymdefekt auf dem Abbauwege angenommen wird.

3. Die idiopathische Hyperglycinämie (Glycinose)

Die Krankheit, 1958 von CHILDS, NYHAN, BORDEN, BARD und COOKE entdeckt, führt bereits Stunden nach der Geburt zu ernsten Symptomen wie Erbrechen, Azidose und Krampfanfällen. MÜLLER und SCHREIER beschrieben einen Fall, der nach wenigen Tagen verstarb. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß DE VRIES et al. bereits 1957 über vier Familienmitglieder mit einer Glycinurie bis 1 g täglich berichteten; drei von ihnen wiesen Nierensteine auf. Es besteht eine Eiweiß- und insbesondere Leucin-Unverträglichkeit.

4. Die Cystathioninurie

Die Störung ist 1959 durch HARRIS, PENROSE und THOMAS bekannt geworden. Diese Autoren stellten bei einer schwachsinnigen 64-Jährigen eine Ausscheidung dieser AS um 500 mg täglich fest (zitiert nach SCHREIER). FRIMPTER et al. beschrieben eine tägliche Ausscheidung von 60 bis 1400 mg Cystathionin bei einem normal-intelligenten, etwas akromegalen 44-jährigen Mann mit Wahnvorstellungen und ängstlich-depressiven Verstimmungszuständen. Auch bei der Schwester des Kranken (547 mg/24h) und deren vier Kindern war die Ausscheidung erhöht.

5. Die Lysinurie

Sie ist bei gesunden Orientalen häufig (POSER und BUNCH). Als

Krankheitsbild mit Entwicklungsverzögerung, schlaffen Muskeln und Ligamenten wurde die HAA von WOODY bei einem fast dreijährigen Mädchen beschrieben. Die Lysin-Ausscheidung betrug das Zehnfache des Normalen. Daneben waren auch die Äthanolamin-, Ornithin- und γ-Aminobuttersäure(GABA)Ausscheidung erhöht. Es wurde vermutet, GABA könne aus Ornithin im Darm entstanden sein.

6. Die Hyperprolinämie

Diese HAA, die mit erblicher Nephritis und Schwachsinn einhergeht, wurde 1961 und 1964 von SCRIVER, GOLDBLOOM und ROY sowie 1962 von SCHAFER et al. bei vier Mitgliedern einer Familie beschrieben; drei weitere Fälle in einer anderen Familie gab 1963 FUHRMANN an (zitiert nach KOPELMAN et al.). 1964 veröffentlichten KOPELMAN et al. vier weitere Fälle aus einer Familie, von denen zwei krank und zwei gesund waren. Prolin wurde mit 1500 mg Aminosäuren-N/100 g Total-N (Kontrollen lagen unter 8), Hydroxyprolin mit 25 bis 45 mg Amino-N/100 g Total-N (Kontrollen unter 2) und Glycin mit 1700 mg Amino-N/100 g Total-N (Kontrollen 76 bis 374) ausgeschieden. Es wird ein Prolin-Dehydrogenase-Mangel angenommen. Durch starken Plasmaanstieg des Prolins kommt es zur Überlauf-HAA für diese AS, durch die Tubuluszellüberladung zur Transportstörung und damit zur renalen HAA für die Aminosäuren Hydroxyprolin und Glycin. Die Transportstörung scheint für die Iminosäuren und Glycin spezifisch zu sein, so daß ein Belastungstest mit L-Hydroxy-pipecolsäure, einem höheren Homologen des Hydroxyprolins (in Datteln vorhanden), keine Ausscheidungsunterschiede zwischen Gesunden und Kranken erkennen ließ (KOPELMAN et al.). Die angeführten Autoren schildern bei ihren Kranken Blasen im Gesicht, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Fieber, Ödeme und Proteinurie.

8. Die Hydroxyprolinurie

Eine Hydroxyprolinurie wurde als gesonderte Enzymmangelerkrankung von EFRON, BIXBY und PRYLES 1965 bei einem 11-Jährigen

beschrieben. Es bestanden Entwicklungsverzögerung und motorische Unruhe bei einer Hydroxyprolinausscheidung von 285 mg täglich. Die Prolinausscheidung lag dabei unter 5 mg täglich. WADA fand die Ausscheidungsanomalie bei einem zwei Monate alten Kind mit körperlichem und geistigem Entwicklungsrückstand, Blindheit und Erbrechen im Jahre 1963 (zitiert nach EFRON et al.).

9. Die Tyrosinose

Die Auffälligkeit wurde von MEDES und Mitarbeitern 1927 bei einem 40-Jährigen entdeckt, der neben der Vermehrung von Tyrosin im Urin p-Hydroxy-phenylbrenztraubensäure und p-Hydroxy-phenylmilchsäure ausschied. Es wird ein Stoffwechselblock zwischen p-Hydroxy-phenylbrenztraubensäure und Homogentisinsäure angenommen. TANIGUCHE und GJESSING gaben drei Fälle an und stellten eine Herabsetzung der p-Hydroxy-pyruvat-Oxydase bei der Untersuchung von Leber- und Nieren-post-mortem-Material fest. Die Suche nach weiteren Fällen durch BLATHERWICK blieb unter 26000 Harnen erfolglos. FELIX und Mitarbeiter beschrieben 1951 zwei Fälle (zitiert nach MÜTING, 1958). SCHREIER bezweifelt, daß es eine Tyrosinose durch genetisch bedingten Enzymdefekt gibt und nimmt an, daß es sich immer um eine sekundäre HAA im Sinne einer Tyrosinurie handelt. ZETTERSTROM beschrieb in Schweden sieben Patienten mit erhöhter Tyrosinausscheidung bei Lebercirrhose, also sekundärer HAA. AUERBACH et al. berichteten 1963 von einer Reifeverzögerung des Tyrosinstoffwechsels bei einem schlecht gedeihenden Knaben. Die Störung verlor sich mit dem zweiten Lebensmonat. Der Bruder des Patienten war ein Phenylketonuriker. Einen entsprechenden Fall, den MENKES und JERVIS 1961 beschrieben, gaben die Autoren an. Auf die Tyrosinurie der Frühgeborenen wurde bereits hingewiesen (Kap. D, I).

10. Die Hydroxykynureninurie

Die seltene Tryptophan-Stoffwechsel-Störung, die auf einem Kynureninase-Mangel beruht, wurde 1964 von KOMROWER, WILSON, CLAMP und WESTALL anhand eines Falles herausgearbeitet. Es handelte sich

um ein Mädchen von etwas geringer Körperlänge, das nach Zangengeburt anoxämisch war, nach 14-tägigem guten Gedeihen Gesäß-Rötung und -Schuppung zeigte sowie leichte Stomatitis und Gingivitis bei dünnen Stühlen mit gelegentlicher Blutbeimengung. Die Patientin fiel außerdem durch Blässe, Fieber und Schwellung der Halslymphdrüsen auf; vorübergehend bestand eine hämolytische Anämie mit positivem COOMBS-Test, leichter Leberschwellung und Gelbsucht. Die laparaskopisch bestätigte Colitis klang unter Antibiotica-Gabe ab. Unter einer Diät mit Proteinhydrolysat und B-Vitaminen wies das Kind geistig und körperlich nur eine geringe Entwicklungsverzögerung auf, mit 11 Jahren eine solche von etwa einem Jahr bei körperlicher Gesundheit. Hydroxykynurenin kann auch bei aktiver Tuberkulose, Fieber, Leukämie, Morbus HODGKIN und multiplem Myelom nachweisbar werden.

11. Die Indolylacrolyl-glycinurie

MELLMAN, BARNESS, TEDESCO und BESSELMAN berichteten über eine gesteigerte Indolylacrolyl-glycin-Ausscheidung bei fünf Geschwistern und deren Mutter. Die Anomalie geht mit Schwachsinn einher.

12. Verschiedene

Es wäre berechtigt gewesen, die sekundären HAA an erster Stelle aufzuführen, da sie häufiger sind als die durch primäre Enzymdefekte hervorgerufenen. Solche HAA lassen sich jedoch oft auf ein mit anderen Methoden diagnostizierbares Grundleiden oder auf eine Medikation zurückführen. Genannt sei die HAA nach Verabreichung von Salicylaten. Nach BEN-ISHAY ist sie durch 4 g des Stoffes bei dreitägiger Anwendung allgemein auslösbar. Neben einer Gentisinsäure-Ausscheidung wird eine Vermehrung von Lysin, Alanin, Glycin und anderen AS im Harn beobachtet. SCHNEIDERMAN beschreibt eine vorübergehende HAA nach peroraler Gabe von 100 mg Hydrocortison. STAVE wies eine HAA nach statisch ausgelöster Nierenhypoxie und chemisch bewirkter Blockierung der Sauerstoff-Utilisation nach, CHOREMIS et al. fanden eine HAA während epileptischer Anfälle.

Sie ging der Schwere der Anfälle parallel ohne Anstieg des AS-Gehaltes des Serums. SCHÖNENBERG zählt unter den Krankheiten mit HAA 1956 die progressive Muskeldystrophie, die Mukoviscidosis, den Gargoylismus, die floride Rachitis und die Tuberkulose auf. Bei HAA infolge Retikulosarkoms fand RELVAS eine Serin-Verminderung, bei Leukämien eine Threonin-Vermehrung, nach "Crush", d.h. ausgedehnten Muskelzertrümmerungen, eine BAIBA-Ausscheidung. HERBERT und SULLIVAN fanden eine vermehrte Ameisen-Glutaminsäure-Ausscheidung bei megaloblastärer Anämie; Glycin- und Methionin-Ausscheidung waren herabgesetzt. SCRIVER et al. wiesen bei einer hypophosphatämischen Rachitis mit renaler Glycosurie eine Hyperglycinurie und Glycyl-Prolinurie nach. Das Peptid kommt normalerweise nicht im Urin vor.

Nach Zusammenhängen zwischen der Ausscheidung von Aminosäuren oder deren Stoffwechselprodukten und den Psychosen wurde bisher ergebnislos geforscht. So konnten auch KRALL et al. bei der Überprüfung der Indolausscheidung bei 72 Schizophrenen, 101 Manisch-Depressiven, 55 anderen Psychotikern und 76 Normalen keine signifikanten Unterschiede feststellen.

b. Symptomatologie und Diagnostik

1. Die Symptomatologie der Krankheiten mit HAA

Die Symptomatologie trägt wesentlich zur Erkennung und Unterscheidung der HAA bei. Dementsprechend wurden Syndrome auf dem klinischen Erscheinungsbild aufgebaut (Tabelle 6a). Am häufigsten sind Entwicklungsrückstand und Schwachsinn mit den angeführten Stoffwechselstörungen vergesellschaftet. Andererseits zählen nach CARSON und NEILL weniger als fünf Prozent geistig Gestörter zu den Stoffwechselkranken.

Die Vielfalt der Entstehungsursachen kindlichen Schwachsinns stellte HARBAUER zusammen; auch ohne Angabe von Häufigkeiten wird die überragende Bedeutung exogener Schädigungen deutlich, die nicht auf

erblichen Stoffwechselkrankheiten mit HAA beruhen.

STICH stellte eine tabellarische Übersicht der angeborenen Stoffwechselstörungen und -krankheiten zusammen. Von insgesamt 68 Positionen rechnet er 43 zu den Störungen der molekularen Funktion oder zu Enzymdefekten. Von den angeführten 6 AS-Stoffwechselstörungen sind 4 an einer HAA erkennbar. Von 8 renalen Transportdefekten, die zur Gruppe mit ungeklärter Pathogenese gerechnet werden, weisen 5 eine HAA auf.

SCHREIER betont, daß nur wenige Stoffwechselstörungen das Leben in den ersten Tagen bedrohen. Er nennt die Galaktose-Intoleranz, die Ahornsirup-Krankheit und die Glycinose. Nach GRÜTER ist für die geistige Entwicklung Stoffwechsel-Kranker ein dynamischer Verlauf charakteristisch, wie er sonst höchstens bei der epileptischen Demenz beobachtet wird. Nach zunächst anscheinend normaler Entwicklung tritt plötzlich Stillstand oder Abbau ein. Krampfanfälle werden bei Stoffwechsel-Kranken häufig beschrieben. Entsprechende Angaben finden sich besonders unter den Fallbeschreibungen bei Ahornsirup-Krankheit, HARTNUP-Syndrom, Glycinose, Arginin-Bernsteinsäure-Schwachsinn, Morbus WILSON und Homocystinurie. 25 bis 30 Prozent aller Phenylketonuriker leiden an Krampfanfällen. Diese treten bei dieser Krankheit meist vor dem 18. Lebensmonat auf und verschwinden im allgemeinen um das zehnte Lebensjahr (SCHREIER, 1963). WRIGHT und TARJAN beobachteten bei 9 von 21 Phenylketonurikern Krämpfe. Dabei muß mit BICKEL darauf hingewiesen werden, daß die Häufigkeit kindlicher Krampfanfälle infolge Gehirnunreife 5 - 7 % beträgt. Demgegenüber wird beim Erwachsenen eine Häufigkeit von 0,3 - 0,5 % genannt.

Einige Besonderheiten werden speziell bei den uns beschäftigten Leiden häufiger beobachtet; sie sollen anhand der bereits im vorigen Abschnitt angeführten Kasuistik kurz geschildert werden. Besonders störanfällig ist der Stoffwechsel der Augenlinse (SCHRADER). Linsentrübungen werden bei schweren Ernährungsstörungen und Galak-

tosämie sowie beim LOWE-Syndrom gefunden. Helle Haut und blaue Irisfarbe werden besonders bei Phenylketonurie, Ahornsirup-Krankheit und Cystinurie hervorgehoben. Von den 21 Fällen mit Brenztraubensäure-Schwachsinn, die WRIGHT und TARJAN schildern, wiesen 13 blaue Augen, 16 helle Hautfarbe und 10 blondes Haar auf. Auffälligkeiten der Haarbeschaffenheiten werden häufig angeführt. Bei der Homocystinurie imponiert das Haar als fein, bei der Ahornsirup-Krankheit als trocken und glänzend. An Hautveränderungen seien pellagra-ähnliche beim HARTNUP-Syndrom genannt sowie Ekzeme bei der Phenylketonurie, die vom ersten bis zum vierten Lebensmonat beobachtet werden. Feuermal-ähnliche Flecken und Impetigo sowie rötliche Hautverfärbung wurden bei der Homocystinurie gesehen, haarfeine Hautrisse bei der Glycinose. Stomatitis und Lidödeme werden ebenfalls häufig angeführt. Lichtempfindlichkeit besteht besonders beim HARTNUP-Syndrom.

An neurologischen Ausfallerscheinungen werden bei einem Drittel der FÖLLING-Kranken Reflexsteigerungen und Muskelhypertonie gefunden. Beim HARTNUP-Syndrom kommt es zu periodischen Reflexsteigerungen, bei der Homocystinurie zu einer langsam sich steigernden Spastik mit Hyperreflexie. Die Ahornsirup-Krankheit ist durch Torsions-Spasmen, Opisthotonus und Ptose gekennzeichnet, das HARTNUP-Syndrom wie die Homocystinurie durch Ataxie. Atmungsbeschwerden als Folge einer Azidose imponieren bei der Ahornsirup-Krankheit (TADA et al.) und Glycinose. Häufig treten Verdauungsbeschwerden in den Vordergrund. So bei Galaktosämie, Glycinose und HARTNUP-Syndrom Erbrechen und Durchfall. PARTINGTON beschreibt als Frühsymptom bei 17 von 36 Phenylketonurikern Erbrechen, drei wiesen eine Pylorusstenose auf. Pylorusatonie wurde bei Glycinose angegeben. Über Stillschwierigkeiten und Appetitlosigkeit wird bei der Ahornsirup-Krankheit und Cystinose berichtet; bei letzterer auch von vermehrtem Durst und Stuhlverstopfung. Blutarmut wurde bei der Homocystinurie festgestellt. Angaben über Nierensteine finden sich beim LOWE-Syndrom, bei

der Glycinose und Cystinurie (SCHAPER und HORSTMANN). Polyurie kann (selten) einmal auf eine Störung mit HAA hinweisen (COHEN et al.). Sekundäre HAA lassen sich auf Grund der Symptome des Grundleidens einordnen.

2. Einfache labor-diagnostische Hilfsmittel

Nur wenige und ganz seltene Stoffwechselerkrankungen sind ohne Vorbehandlung des Harns an dessen Verfärbung erkennbar. Bereits im Jahre 1584 wurde ein Knabe mit schwarzem Urin beschrieben, der vermutlich an einer Alkaptonurie litt (SCHREIER, 1963). KISFALUDY und BRAUN beschrieben zwei Kranke mit Alkaptonurie, die eine HAA aufwiesen. Bei einem alkaptonurischen Säugling konnte BERGER wiederum keine HAA nachweisen. Das Blue-diaper-Syndrom (BICKEL, 1965, 20) ist, wie der Name sagt, bereits an der Verfärbung der Windel erkennbar.

Durch einfache laborchemische Proben können eine Reihe von Stoffwechselkrankheiten erfaßt werden (Tabellen 7 und 8). An erster Stelle ist hier die Eisenchlorid-Probe zu nennen, deren Anwendung so einfach ist, daß sie die Untersuchung größerer Populationen gestattet. 5 bis 8 Tropfen einer 10%igen Ferrichlorid-Lösung werden 1 bis 2 ml Urin zugesetzt. Die Farbbildung tritt bei Phenylketonurie in wenigen Sekunden auf und verschwindet nach 30 bis 60 Sekunden (BICKEL, 1965, 19). Bei der Modifikation nach SCHÖNENBERG wird der Urin mit 85%iger Ameisensäure bzw. 96%iger Essigsäure angesäuert und 5%ige Eisenchlorid-Lösung tropfenweise hinzugefügt (MÜTING, 1958). Die echten und falschen positiven Proben lassen sich durch die Farbnuancen weitgehend differenzieren (Tabelle 7). Unecht positiver Ausfall nach Psychopharmaka-Verabreichung (ROSE et al.) kann durch eine Modifikation der Eisenchlorid-Probe (SVENNEBY et al.) erkannt werden.

c. Ergebnisse früherer Reihenuntersuchungen

An erster Stelle ist das Nordirland-Programm zu nennen, das alle

geistig Gestörten eines bestimmten Gebietes zu erfassen suchte (CARSON und NEILL). Es wurden etwa 4000 Personen untersucht. Von diesen wiesen 15 % einen Intelligenz-Quotienten (IQ) unter 30, 60 % einen IQ zwischen 30 und 50 und 25 % einen IQ von 50 bis 75 auf. An einfachen qualitativen Urin-Tests wurden Clinistix, Phenistix, Acetest, Sulfosalicyl-, Cyanidnitroprussid- und SULKOWITCH-Probe, die Untersuchung mit EHRLICH's Reagenz und die Preussisch-Blau-Reaktion angewandt. Die AS wurden mittels Papier-Chromatographie bestimmt.

Dabei wurden folgende Diagnosen gestellt:

1. Phenylketonurie in 49 Fällen aus 36 Familien. Die Altersangaben lagen zwischen 7 und 59 Jahren. Fünf wurden als Behandlungsfälle angesehen.
2. Arginin-Bernsteinsäure-Schwachsinn in 2 Fällen einer Sippe.
3. Homocystinurie in 2 Fällen, Schwestern von 5 und 7 Jahren.
4. Verschiedene HAA in 2 stark und 36 mäßig ausgeprägten Fällen.
5. LOWE-Syndrom bei einem vierjährigen Knaben.
6. Galaktosämie in 3 Fällen.
7. LIGNAC-FANCONI-Syndrom bei einem sieben Jahre alten Knaben.
8. Gargoylismus (HURLER-Syndrom) in einem Fall.
9. Cystinurie bei 8 der 2081 genauer Untersuchten.

BICKEL, 1964, 17) veröffentlichte die Ergebnisse von 1815 Untersuchungen von Hospitalisierten in den letzten vier Jahren. Eisenchlorid- und Phenistix-Probe wurden immer angewandt. Außerdem wurde die zweidimensionale PC der AS unter Standardisierung anhand der Kreatininwerte benutzt, bei einem Teil der Urine auch di e eindimensionale Zucker-Chromatographie nach Verabreichung eines Zuckercocktails. Für die letztgenannte Untersuchung wurde eine Entsalzung der Urine vorgenommen.

Von 1700 Fällen, an denen der GUTHRIE-Test angewandt wurde, waren 8 (oder 0,5 %) positiv. Darunter fanden sich zwei Fälle mit negativem Eisenchlorid-Test und negativem Ergebnis der PC sowie

zwei Fälle mit negativem Eisenchlorid-Test aber positivem Chromatogramm. Die 1815 Untersuchungsfälle gliederten sich in 606 Klinikpatienten und 1209 Fälle anderer Institutionen. Von den 1209 waren 14 (oder 1,1 %) Phenylketonuriker, 19 (oder 1,6 %) wiesen unspezifische HAA auf, und 35 (oder 2,9 %) zeigten eine Melliturie, davon 22 (oder 1,8 %) einen Diabetes mellitus.

Die Zahlen für die 606 Klinikpatienten lauten:

Unspezifische HAA 11 (oder 1,8 %), Melliturien 3 (oder 0,5 %), Diabes mellitus 2 (oder 0,3 %). Die 122 spezifischen Stoffwechselstörungen der 606 Klinikpatienten verteilen sich auf die:

1.	Phenylketonurie	82 Fälle
2.	Galaktosämie	8 Fälle
3.	Renaler Diabetes insipidus	8 Fälle
4.	LOWE-Syndrom	7 Fälle
5.	Ahornsirup-Krankheit	4 Fälle
6.	Morbus WILSON	4 Fälle
7.	Schwere idiopathische Hypercalcämie	3 Fälle
8.	Gargoylismus	2 Fälle
9.	Pseudohypoparathyroidismus	2 Fälle
10.	Prolinurie	1 Fall

BERRY untersuchte 1959 in den USA die AS-Ausscheidung bei 687 normalen und kranken Kindern im Alter zwischen einem Tag und sechzehn Monaten. Das Krankengut gliederte sich folgendermaßen auf:

1.	Geistig Zurückgebliebene	
	unbekannter Ätiologie (zwischen 1 - 16 Jahren)	58
	Mongolismus	10
	Phenylketonurie	20
	HURLER's Syndrom (Gargoylismus)	10
2.	Galaktosämie (vor der Behandlung 4)	7
3.	Lebererkrankungen	
	Biliäre Atresie	3

Hepatomegalie	6
4. Muskelerkrankungen	10
5. Nierenerkrankungen	
FANCONI-Syndrom	3
Nephritis	18
6. Skeletterkrankungen	
Rachitis	9
Osteogenesis imperfecta	5
Chondrodystrophie	3
7. Cystinurie	4
8. Diabetes	21
9. Hypoglykämie	7
10. Krämpfe unbekannter Ätiologie	20
11. Blutarmut	67
12. Körperliche Entwicklungsverzögerung	36
13. Verschiedene	69

Mittels zweidimensionaler PC wurden Ausscheidungsbesonderheiten für die einzelnen AS angegeben.

Glycin wurde mit über 600 γ/mg Kreatinin in großen Mengen bei 34 Kindern nachgewiesen. Davon waren 24 Kinder unter einem Jahr, wobei in dieser Altersstufe 145 Normale und 180 Kinder insgesamt untersucht worden waren. Unter den 10 älteren Kindern mit vermehrter Glycinausscheidung fanden sich zwei geistig Zurückgebliebene, vier unbehandelte Fälle von Galaktosämie, ein Fall von LIGNAC-FANCONI-Syndrom, ein Muskeldystrophiker und ein Fall von Lympho-Hämangiom. Mangelhafte Reife oder Störung der tubulären Rückresorption wird angenommen. Auch unter den Kindern mit vermehrter Alanin-Ausscheidung um 300 γ/mg Kreatinin waren 25 normale unter einem Jahr. Die Exkretion dieser AS geht bei den gleichen Individuen der des Glycins ziemlich parallel. Alanin-Vermehrung wurde bei 2 - 3 % der geistig Zurückgebliebenen, bei Galaktosämie, FANCONI-Syn-

drom, Muskeldystrophie und 20 von 80 Kindern mit Eisenmangel- bzw. Eisen-Kupfer-Mangel-Anämien festgestellt. Es wurde eine Herabsetzung des Schwellenwertes für diese AS wegen der Ähnlichkeit der Ausscheidungsverhältnisse mit der renalen Glykosurie angenommen. Threonin und Serin wurden mit je über 300 γ/g Kreatinin bei unbehandelter Galaktosämie, Biliärer Atresie und Hepatomegalie, bei Muskeldystrophie, Kindern mit Anämie, Krämpfen und bei geistig Retardierten vermehrt nachgewiesen. Nach Ansicht des Autors ist ein begleitender Leberparenchymschaden für die Abbaustörung der Hydroxy-AS von Bedeutung. Eine ähnliche Rolle scheint der Leberfunktion bei der Lysin-Vermehrung im Harn über 300 γ /mg Kreatinin zuzukommen. Die AS wurde bei 6 % geistig zurückgebliebener Kinder, bei solchen mit Wachstumsverzögerung, bei Lebererkrankungen, Galaktosämie, Rachitis, Anämie, LOWE-Syndrom und Cystinurie vermehrt ausgeschieden. Bei Nierenerkrankungen fand sich keine Exkretionssteigerung. Hohe Glutamin-Harn-Konzentrationen um 235 γ/mg Kreatinin waren bei jungen Kindern, bei 2 - 3 % geistig retardierter Kinder über einem Jahr, bei Galaktosämie, Muskeldystrophie, FANCONI-Syndrom, Biliärer Atresie, Krämpfen und Anämie zu beobachten. Bei unbehandelten Diabetikern wurden erniedrigte Ausscheidungsraten festgestellt. Glutaminsäure wurde bei Wachstumsverzögerung, FANCONI-Syndrom und Anämie vermehrt gefunden, beim FANCONI-Syndrom und bei Neugeborenen auch Asparaginsäure. Valin- und Leucin-Anstieg wird bei einigen geistig und bei 75 % der körperlich Retardierten, bei Nephritis, FANCONI-Syndrom, Anämie, Metallvergiftung, HARTNUP-Krankheit, LOWE-Syndrom und Ahornsirup-Krankheit angegeben. Tyrosinurie wurde bei 20 % zurückgebliebener und 50 % anämischer Kinder, bei Galaktosämie, biliärer Atresie und Hypoglykämie beschrieben. Phenylalanin-Vermehrung im Harn wird außer beim Morbus FÖLLING bei der HARTNUP-Krankheit, beim LOWE-Syndrom und bei der LETTERER-SIWE-Krankheit beobachtet, vergesellschaftet mit einer gesteigerten Tryptophan-Ausscheidung. Bei der LETTERER-SIWE-Krankheit wird ein generalisierter Defekt im Stoffwechsel der aroma-

tischen AS angenommen. Taurin schließlich wurde von älteren Kindern in Mengen von weniger als 25 γ/g Kreatinin ausgeschieden, in erheblichen Mengen von Neugeborenen. Excessive Vermehrungen fanden sich bei anaphylaktischer Purpura, Pneumonie, Fieber-Krämpfen, Galaktosämie, Leukämie und nach schweren Operationen.

MENKES, RICHARDSON und VERPLANCK in Baltimore untersuchten 1959 bis 1962 mittels Urin-Analysen 400 neurologische Krankheitsbilder. Sie setzten die zweidimensionale PC der AS und die eindimensionale Zucker-Chromatographie jeweils nach Entsalzung mit Kationen-Austauscher-Säulen ein. Die Ketosäuren wurden als 2, 4-Dinitrophenyl-Hydrazone dargestellt. Ringverbindungen und organische Säuren wurden gesondert chromatographisch erfaßt.

Es wurden 10 generalisierte HAA festgestellt, die sich aufgliederten in:

1. Akute intermittierende Porphyrie	1 Fall
2. Morbus WILSON	2 Fälle
3. Muskelerkrankungen	
Pseudohypertrophe Muskeldystrophie	2 Fälle
Myotonia congenita	1 Fall
Dermatomyositis	1 Fall
4. Allgemeine Schwäche und Unterernährung	2 Fälle
5. Tetraplegie, Mikrocephalie und Choreoretinitis nach früherworbener Toxoplasmose	1 Fall

Unter 8 speziellen HAA fanden sich:

1. Prolinurie und Hydroxy-Prolinurie unter Hinweis auf häufiges Vorkommen bei Bindegewebserkrankungen, beim MARFAN-Syndrom und bei rheumatischer Arthritis.	3 Fälle

2.	Cystinurie bei gemäßigter psychischer Retardierung	1 Fall
3.	1-Methyl-histidinurie mit ungewisser Krankheitsbedeutung	3 Fälle
4.	Idiopathische Hyperglycinämie	1 Fall
5.	Ahornsirup-Krankheit	1 Fall
6.	Phenylketonurie	7 Fälle

Außerdem wurden bei 5 Patienten Ketosäuren-Vermehrungen sowie in einem Falle ein unbekanntes Diazo-Reaktions-Produkt nachgewiesen. Die Autoren betonen, daß in der Mehrzahl der Fälle die Harne durch positiven Ausfall der Eisenchlorid-Probe, der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Probe und der Untersuchung mit BENEDICTschem Reagenz bereits verdächtig waren. Es wurde vorgeschlagen, Personen mit bestimmten, näher ausgeführten Krankheitsmerkmalen einer chromatographischen Untersuchung zuzuführen.

Faßt man die Ergebnisse der eben angeführten Untersuchungen hinsichtlich der Häufigkeit der Phenylketonurie bzw. anderer HAA zusammen, so kommt man zu folgenden Vergleichszahlen:

CARSON und NEILL
4000 Untersuchungen mit 49 Phenylketonurikern (1:82), rund die gleiche Zahl HAA, davon 15 spezifische

BICKEL
1915 Untersuchungen mit 96 Phenylketonurikern (1:20), hiervon 1209 versch. Institut. mit 14 Phenylketonurikern (1:86), keine spezifische HAA, und 606 Klinikfälle mit 82 Phenylketonurikern (1:7,4), 11 unspezifische und 40 spezifische HAA

BERRY
366 klin. Auffällige mit 20 Phenylketonurikern (1:18) und 4 Cystinurien, 7 Galaktosämie-Fälle sowie mehrere unspez. HAA

MENKES, RICHARDSON und VERPLANCK
400 Untersuchungen mit 7 Phenylketonurikern (1:57)
und 8 speziellen HAA. (Siehe Tabelle 9)

III. Kritik der eigenen Ergebnisse

Wir konnten bei einem vierjährigen Idioten, bei dem die Eisenchlorid-Probe im Harn positiv ausgefallen war, anhand der eindimensionalen DC die Verdachtsdiagnose einer Phenylketonurie bestätigen. Weitere primäre Stoffwechselstörungen mit HAA haben wir nicht entdeckt. Abzüglich der Mehrfach-Untersuchungen chromatographierten wir ungefähr 500 Urine.

Von 320 Untersuchungsproben der 1. Serie waren 19 stark und 28 deutlich auffällig, insgesamt also 14,7 % (Tabelle 2), von der 2. Serie mit 236 Proben 11 stark und 30 deutlich auffällig, also 17,3 % (Tabelle 3). Von einer starken HAA kann bei etwa 15 Harnen insgesamt gesprochen werden. Die Fleckverstärkungen im Chromatogramm lagen bei der 1. Serie 7 mal ausgeprägt und 5 mal deutlich oberhalb des Hauptkomplexes, 7 mal ausgeprägt und 4 mal deutlich unterhalb des Hauptkomplexes, in der 2. Serie einmal ausgeprägt und zweimal deutlich oberhalb sowie 6 mal ausgeprägt und 8 mal deutlich unterhalb des Hauptkomplexes.

Auf Phenylketonurie waren in erster Linie Harne mit Fleckverstärkungen oberhalb des Hauptkomplexes verdächtig, ohne daß sich die Mutmaßung durch positiven Ausfall der Eisenchlorid-Probe bzw. in einigen Fällen durch semiquantitative PC bestätigte.

Während HIRSCH eine Erhöhung des Phenylalanin-Tyrosin-Quotienten bei den Kindern des "Wiesengrundes" fand, stellte BERRY eine Steigerung der Tyrosin-Ausscheidung bei 20 % geistig Zurückgebliebener fest, ohne eine Phenylalaninerhöhung zu bestätigen. Es erscheint daher wünschenswert, die beiden AS mit den adäquateren Mitteln chemischer Bestimmungsmethoden nochmals zu erfassen.

Unter den Fleckverstärkungen unterhalb des Hauptkomplexes ist in

erster Linie die Gruppe der Cystinuriker zu vermuten. Es konnte lediglich ein Fall von ausgeprägter Cystinurie papierchromatographisch gesichert werden. Es muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß CARSON und NEILL unter 2081 Schwachsinnigen nur 8 Cystinuriker feststellten. Wenn nicht definitorische Unterschiede vorliegen, so müßte hieraus und aus ähnlichen Angaben anderer Autoren geschlossen werden, daß die in der Normal-Population häufigere Cystinurie unter den Schwachsinnigen seltener angetroffen wird.

Bei einem Fall von generalisierter HAA war die Diagnose eines Morbus WILSON bereits gesichert, zwei weitere mußten beim Vorliegen entzündlicher Nierenaffektionen als renal bedingt angesehen werden.

Es lag nahe, gewisse konstante, leichte Normabweichungen mit der Stoffwechsel-Individualität (WILLIAMS) in Verbindung zu bringen. Fleckverstärkungen innerhalb des Hauptkomplexes lassen sich allerdings schwer beurteilen. Ein Fall mit deutlicher Serin-Vermehrung bei zweidimensionaler PC [x)] war bei eindimensionaler Überprüfung hinsichtlich des Hauptkomplexes nur wenig aufgefallen.

Besonders häufig aber erwiesen sich Fleckverstärkungen sowohl in als auch außerhalb des Hauptkomplexes im eindimensionalen Chromatogramm bei zweidimensionaler Überprüfung als durch Summationseffekte bedingt. Durch mehrfache DC in verschiedenen Fließmitteln oder auch nur geringe Variation der Bedingungen konnten solche Summationseffekte bereits bei eindimensionaler Arbeitsweise aufgedeckt werden. Wir hatten nicht die Möglichkeit, sämtliche Urine, welche im unteren Hauptkomplex Verstärkungen aufwiesen, zweidimensional nachzuuntersuchen. Die Zahl der ‚ -Aminoisobuttersäure-Ausscheider kann deshalb nicht angegeben werden. Vermehrungen einzelner oder mehrerer AS um das Zehnfache oder mehr der Norm, wie sie in der Literatur bei den verschiedensten Stoffwechselerkrankungen beschrieben werden, hätten allerdings nicht verborgen bleiben können. Den Wert einer eindimensionalen DC der AS als Scree-

x) Die Herr Professor Dr. BICKEL freundlicherweise durchführte.

ning-Methode haben auf Grund zweidimensionaler Nachprüfung GHUADIMI und SHWACHMAN bejaht; die Qualität unserer Chromatogramme erscheint bei Vergleich der Abbildungen deutlich überlegen (Abb. 1 - 3).

Vergleichen wir unsere bescheidenen Ergebnisse mit den Erwartungen, die sich aus den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen ableiten lassen, so liegt unser Resultat durchaus im Bereich der Wahrscheinlichkeit. Screening-Untersuchungen größerer Populationen mittels Chromatographie erweisen sich bei der Seltenheit von AS-Stoffwechselstörungen als unrentabel. Wir haben das Nordirland-Programm angeführt, bei dem für ein bestimmtes Gebiet lediglich nach dem Merkmal Schwachsinn eine Auslese getroffen wurde. Unter 4000 Untersuchten wurden 49 Fälle von Phenylketonurie und 9 Fälle mit anderen Stoffwechselerkrankungen entdeckt. Fast sämtliche Krankheitsfälle hätten durch ihre Symptomatik und durch einfache qualitative Urintests erfaßt werden können, d.h. die Chromatographie brauchte erst nach Bestätigung weiterer Auffälligkeiten eingesetzt zu werden. Die von uns noch erwähnten Untersuchungen von BICKEL, BERRY sowie MENKES et al. können nur deshalb mit größeren Zahlen von Stoffwechselkranken aufwarten, da vor der PC bereits eine Material-Auswahl getroffen wurde. Die Mehrzahl sowohl der häufigeren als auch der seltenen Stoffwechselkrankheiten führt bereits vor dem zweiten Lebensjahr neben dem Schwachsinn zu weiteren alarmierenden Krankheitserscheinungen. Solche waren bei den von uns untersuchten Kindern, die alle über zwei Jahre alt waren, - abgesehen von einem Fall mit Katarakt - nicht feststellbar. Von den etwa 500 chromatographisch auf AS-Ausscheidungsanomalien überprüften Kindern wiesen nur etwa 120 einen Schwachsinn vom Ausprägungsgrad der Imbezillität oder Idiotie auf. Bei den übrigen handelte es sich um bildungsfähige Debile. Da auch von SCHÖNENBERG und ZIELANG unter mehr als 2000 Hilfsschülern nur je ein Phenylketonuriker entdeckt wurde, ist es nicht verwunderlich, daß wir unter etwa 300 Debilen keinen weiteren Fall von Morbus FÖLLING feststellen konnten. Faßt man alle chromatographisch er-

mittelten spezifischen AS-Stoffwechselstörungen zusammen, so entfällt höchstens eine Störung auf zwei Phenylketonuriker; dies unter Voraussetzung klinischer Krankheitserscheinungen. Die Wahrscheinlichkeit, eine andere spezifische Stoffwechselstörung anzutreffen, war also - gemessen an den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten - gering.

Die Besonderheiten der Institutionen, in denen die von uns untersuchten Kinder betreut werden, verdienen Beachtung. In die klinische Abteilung der Klinik für Jugendpsychiatrie "Wiesengrund" werden nahezu ausschließlich zur diagnostischen Abklärung Kinder aus Familien und Heimen nach Abschluß des Säuglingsalters aufgenommen. Die DRK-Heime "Dachsbau" und "Biberbau" verfügen nur über einen kleinen Stamm geschulten Personals und über sehr lockere ärztliche Betreuung. Bei komplizierten Krankheitsbildern, Komplikationen und Häufung von Krampfanfällen sind sie gezwungen, die Kinder an die Klinik oder psychiatrische Anstalt abzugeben. Bezeichnenderweise sind in den genannten Institutionen nur ganz selten Sterbefälle zu verzeichnen. Wir haben, gerechnet seit 1958, auch diejenigen Fälle gesammelt, die wegen schwerer Erkrankung in ein Kinderkrankenhaus oder in die Städtische KARL-BONHOEFFER-Nervenklinik eingewiesen wurden und dort verstarben:

In der Klinik für Jugendpsychiatrie "Wiesengrund" verstarb ein acht Monate altes Mädchen mit Myelocele, das in schwer exsikkotischem Zustand aus der Kinderklinik wegen Idiotie überwiesen wurde. Eine Neunjährige verstarb nach Einweisung in die Kinderklinik an einer Lungenentzündung. Ein Mädchen von fünf Jahren mit mongoloider Idiotie und Hydrocephalus internus verstarb bei hochgradiger Inanition an der Perforation eines Dekubitalulkus bei Trichobezoar des Magens im Kinderheim "Dachsbau" (KNORR). Von einem achtjährigen Jungen mit Gargoylismus, der ein Jahr nach seiner Verlegung in die Heilstätte verstarb, berichtete ALTE. Aus dem "Biberbau" verstarben sechs Kinder nach mehrjährigem Heimaufenthalt. Bei einem Siebenjährigen handelte es sich um eine Mongoloide Idiotie,

bei einer Vierjährigen um ein STURGE-WEBER-Syndrom mit halbseitigen Hämangiomen, Pseudo-hermaphroditismus und typischen auf dem Röntgenbild des Schädels erkennbaren Gefäßverkalkungen. Bei einem fünfjährigen Mädchen mit rechtsseitiger Lähmung lag ein Entwicklungsrückstand nach Encephalitis vor. Ein Junge, der häufig wegen Bronchopneumonien in Krankenhäusern behandelt werden mußte, verstarb mit 5 Jahren bei Nachweis einer Magenatonie an den Folgen einer Schluckstörung in der Kinderklinik. Als Ursache der bestehenden Idiotie wurde ein Hirnreiferückstand angegeben und außerdem ein Sehnervenschwund festgestellt. Eine Schwester und ein Bruder sollen ebenfalls cerebrale Schädigungen aufgewiesen haben. Ein achtjähriger, hochgradig Schwachsinniger mit spastischer Gliedmaßenlähmung und häufigen epileptischen Anfällen verstarb im "Biberbau". Auch bei ihm bestand lange Zeit eine Schluckstörung. Er wurde unter der Diagnose eines kryptogenen organischen Hirnschadens geführt. Mit elf Jahren schließlich verstarb ein Idiot, der eine Tetraplegie aufwies und unter nahrungsunabhängigem "cerebralem Erbrechen" und epileptiformen Anfällen litt.

Bei den drei zuletzt genannten Fällen erscheint das Vorliegen von Stoffwechselstörungen keineswegs ausgeschlossen. Im Hinblick darauf, daß das Heim 40 schwergeschädigte Kinder betreut, ist jedoch die Zahl der auf Stoffwechselstörungen Verdächtigen erstaunlich gering. Wir vermuten, daß vorwiegend solche Kinder in Pflegeheimen für schwer geistig behinderte Kinder Aufnahme finden, die ihre geistigen und körperlichen Störungen durch frühere Schädigungen erlitten haben. Dies könnte ausnahmsweise auch einmal bei nicht totalen Enzymdefekten des AS-Stoffwechsels der Fall sein, wenn die Störung in der Lage war, das noch in Entwicklung befindliche und stärker anfällige Hirn zu schädigen, während die Stoffwechselstörung später kompensiert werden konnte. Bei ausgeprägteren Enzymdefekten ist jedoch ein Ausgleich nicht möglich, und es bestehen weiterhin, ja zunehmend, akute Krankheitserscheinungen. Chromatographische AS-Untersuchungen werden deshalb im allgemeinen und zweckmäßi-

gerweise in großen Kinderkliniken durchgeführt, wohin die Patienten mit erheblichen Krankheitszeichen eingewiesen werden.

Man muß sich aber stets darüber im Klaren sein, daß die Verwendungsmöglichkeiten der AS im Stoffwechsel zu vielfältig sind, als daß aus ihrer Konzentration im Harn Rückschlüsse auf die Hirnfunktion gezogen werden könnten. Schwachsinn infolge Störung des AS-Stoffwechsels stellt eine seltene Ausnahme dar. Deshalb erscheint in psychiatrisch betreuten Heimen die Anwendung einfacher qualitativer Urinproben zur Feststellung von AS-Stoffwechselanomalien ausreichend. Halbquantitative DC oder PC sollten vom Gesichtspunkt der Rentabilität aus nur bei klinischem Verdacht vorgenommen werden. Da es wesentlich ist, Stoffwechselerkrankungen bereits kurz nach der Geburt zu erkennen, um durch diätetische Maßnahmen Hirnschädigungen vorbeugen zu können, muß vor allem den chromatographischen und mikrobiologischen (GUTHRIE-Test) Untersuchungen des Blutes Beachtung geschenkt werden. Diese können bereits in der geburtshilflichen Klinik ohne Schwierigkeiten vorbereitet und in einem Zentrallabor ausgewertet werden. Eine Urin-Untersuchung ist demgegenüber nicht so ergiebig, da bei den wichtigsten Stoffwechselleiden erst nach Tagen bis Wochen ein Anstieg der bezeichnenden Stoffwechselprodukte im Harn nachweisbar wird. HUDSON et al. machten allerdings auf einen Phenylketonuriker mit typischen Urinbefunden aufmerksam, der keine Erhöhung des Plasma-Phenylalanin-Spiegels aufwies. ALLEN et al. heben den Wert der Eisenchlorid-Probe bereits für die Neugeborenen-Periode hervor. 70 % der von ihnen untersuchten Kranken wiesen innerhalb der ersten drei Wochen, einer am zweiten Lebenstag, ein positives Testergebnis auf. Dabei waren 22 von 60 Kranken unter einem Jahr alt; nicht alle konnten bereits in den ersten Lebenswochen überprüft werden.

Auch bei allen Insassen der Klinik für Jugendpsychiatrie "Wiesengrund" wurde die Eisenchlorid-Probe neben Zucker-Reduktionsproben angewandt. Positiver Ausfall zeigte sich nur bei einem Fall mit Phenylketonurie. Unspezifische Verfärbungen traten nach Neurocil-Medikation auf.

F. Zusammenfassung

1. Es wird eine ein- und zweidimensionale dünnschicht-chromatographische Screening-Methode zur Erkennung von Ausscheidungsbesonderheiten für Aminosäuren im Harn beschrieben. Gleichzeitige Anwendung mehrerer Fließmittel-Kombinationen und die UV-Licht-Betrachtung werden empfohlen.

2. Bei der eindimensionalen DC von 500 Kindern, von denen etwa 300 debil und 120 imbezill oder idiotisch waren, konnte lediglich eine Probe mit positiver Eisenchlorid-Reaktion der Phenylketonurie zugeordnet werden.

3. Bei den 15 % auffälliger Chromatogramme handelte es sich überwiegend um Summationseffekte und normale Ausscheidungsvarianten.

4. Es wurden ein Fall von Cystinurie und ein Fall mit erhöhter Serinausscheidung festgestellt, ohne daß die nachweisbaren klinischen Auffälligkeiten mit der HAA in ursächlichen Zusammenhang zu bringen waren. Bei 15 Urinen ließ sich eine HAA auf Nierenerkrankungen zurückführen.

5. Die Häufigkeit der AS-Stoffwechselstörungen, die wir mittels eindimensionaler DC erfaßt haben, stimmt mit den einfachen qualitativen Testergebnissen und den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen überein. Deshalb wird empfohlen, diese aufwendigere Methodik nicht als Routine-Verfahren in psychiatrischen Kinderanstalten anzuwenden, sondern erst nach positivem Ausfall qualitativer Suchreaktionen.

LITERATUR

1. ALLAN, J.D., D.C. CUSWORTH C.E. DENT, a. V.K. WILSON: A disease, probably hereditary, characterized by severe mental deficiency and a constant gross abnormality of amino acid metabolism
   Lancet, 1958/I, 182-187

2. ALLEN, R.J., J.L. WILSON, a. A.A. MICH: Urinary phenylpyruvic acid in phenylketonuria
   J. Amer. med. Ass. 188, 720-724 (1964)

3. ANTENER, I.: Die kolorimetrische Bestimmung der Aminoacidurie
   Schweiz. med. Wschr. 1953, 425-427

4. ARMSTRONG, M.D., a. N.L. LOW: Phenylketonuria VIII. Relation between age, serum phenylalanine level, and phenylpyruvic acid excretion
   Proc. Soc. exp. biol. Med. 94, 142-146 (1957)

5. ASATOOR, A.M., J. CRASKE, D.R. LONDON, a. M.D. MILNE: Indole production in Hartnup disease
   Lancet 1963/I, 126-128

6. AUERBACH, V.H., A.M. di GEORGE, R.C. BALDRIDGE, Ch. D. TOURTELOTTE, a. M.P. BRIGHAM: Histidinemia. A deficiency in histidase resulting in the urinary excretion of histidine and of imidazole-pyruvic acid
   J. Pediat. 60, 487-497 (1962)

7. BALDRIDGE, R., a. V.H. AUERBACH: The metabolism of histidine VI. Histidinemia and imidazole-pyruvic aciduria
   J. biol. Chem. 239, 1557-1559 (1964)

8. BARON, D.N., C.E. DENT, H. HARRIS, E.W. HART, a. J.B. JEPSON: Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal aminoaciduria, and other bizarre biochemical feature

Lancet 1956/II, 421-428

9. BEN-ISHAY, D.: Aminoaciduria induces by salicylates

J. lab. clin. Med. 63, 924-932 (1964)

10. BERGER, H.: Die Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Aminosäuren und ihre Bedeutung in der Klinik

Schweiz. med. Wschr. 1956, 711-714 u. 729-732

11. BERGER, H. u. I. ANTENER: Der Einfluß des Eiweißgehaltes der Nahrung auf die Ausscheidung von freiem Alpha-Amino-Stickstoff im Harn als Maß der Aminoacidurie

Int. Z. Vitaminforsch. 28, 17-32 (1957)

12. BERRY, H.K.: Individual metabolic patterns: I. Amino acid excretion studies in 700 children

Metabolism 9, 363-372 (1960)

13. BERRY, H.K.: Individual metabolic pattern: II. Excretion of beta-aminoisobutyric acid

J. Pediat. 64, 828-838 (1964)

14. BESSMAN, S.P.: Some biochemical lessons to be learned from phenylketonuria

J. Pediat. 64, 828-838 (1964)

15. BESSMAN, S.P.: a. R. BALDWIN Imidazole aminoaciduria in cerebromacular degeneration

Science 135, 789-791 (1962)

16. BICKEL, H.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten

Mschr. Kinderheilk. 111, 272-278 (1963)

17. BICKEL, H.: An investigation of 1. 800 mentally retarded patients for metabolic causes of oligophrenia

Internat. Copenhagen Congr. on the Scientific Study of Mental Retardation, Denmark 7. -14. Aug. 1964

18. BICKEL, H.: Über Zucker- und Aminosäuregehalt von Säuglingsstühlen. - Physiologische Grundlagen zur Diagnose von Resorptionsstörungen

Mschr. Kinderheilk. 112, 173-176 (1964)

19. BICKEL, H.: Diagnose, Therapie und Früherkennung der Phenylketonurie

Dtsch. Äbl. 1965, 717-724

20. BICKEL, H.: Das "Blue-Diaper"-Syndrom

Dtsch. med. Wschr. 1965, 929-930

21. BICKEL, H. u. W. GRÜTER: Phenylketonurie mit normalen Intelligenzquotienten. Vergleichende biochemische und psychodiagnostische Untersuchungen von 2 etwa gleichaltrigen Mädchen.

Z. Kinderheilk. 79, 509-521 (1957)

22. BIGWOOD, E. J., R. CROKAERT, E. SCHRAM, P. SOUPART, a. H. VIS: Amino aciduria in: SOBOTKA, H., a. C. P. STEWART (Eds.) "Advances in Clinical Chemistry" vol. 2, pp 201-248

Academic Press, New York, London 1959

23. BLATHERWICK, N. R.: Tyrinosis: A search for additional cases
J. Amer. med. Ass. 103, 1933 (1934)

24. BLAU, K., a. A. DARBRE: Preparation of volatiles derivatives of amino acids for gas chromatography
Biochem. J. 88, 8 (1963)

25. BRENTON, D. P., D. C. CUSWORTH, a. G. E. GAULL: Homocystinuria Biochemical studies of tissues including a comparison with cystathioninuria
Pediatrics 35, 50-56 (1965)

26. CAREDDU, B. P., T. APOLLONIO, M. GIOVANNINI u. L. TENCONI: Tryptophanstoffwechselveränderungen bei der Phenylketonurie
Helv. paediat. acta 19, 267-278 (1964)

27. CARSON, N. A. J., D. C. CUSWORTH, C. E. DENT, C. M. B. FIELD, D. W. NEILL, a. R. G. WESTALL: Homocystinuria: A new inborn error of metabolism associated with mental deficiency
Arch. Dis. Childh. 38, 425-436 (1963)

28. CARSON, N. A. J., a. D. W. NEILL: Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland
Arch. Dis. Childh. 37, 505-513 (1962)

29. CARVER, M. J., a. R. PASKA: Ion-exchange chromatography of urinary amino acids I. Normal children
Clin. Chim. Acta 6, 721-724 (1961)

30. CHILDS, B., W. L. NYHAN, M. BORDEN, L. BARD, a. R. E. COOKE: Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: I. A new disorder of amino acid metabolism
Pediatrics 27, 522-538 (1961)

31. CHISOLM, J.J.: The clinical significance of aminoaciduria
J. Pediatr. 55, 303-314 (1959)

32. CHOREMIS, C., V. KYRIAKIDES, a. J. KARDOUZAS: Aminoaciduria in epilepsy
J. Pediatr. 55, 593-601 (1959)

33. CHOU, Sh.-M., H.A. WAISMAN, a. W.I.S. MADISON: Spongy degeneration of the central nervous system Case of homocystinuria
Arch. Path. 79, 357-363 (1965)

34. CLOTTEN, R., a. A. CLOTTEN: Hochspannungselektrophorese Ihre Anwendungsmöglichkeiten für biochemische und klinisch-chemische Trennprobleme
Thieme Verlag, Stuttgart 1962

35. COATES, St., A.P. NORMAN, a. L.I. WOOLF: Phenylketonurics with normal intelligencis and Gower's muscular dystrophy
Arch. Dis. Childh. 32, 313-317 (1957)

36. COGAN, D.G., T. KUWABARA, C.S. HURLBUT, a. V. McMURRAY: Further observations on cystinosis in the adult
J. Amer. med. Ass. 166, 1725-1726 (1958)

37. COHEN, J.A., P.S. ARMSTRONG, a. G. GORDON: Multiple renal tubular defects Report of a case with vasopressin-resistant polyuria, amino-aciduria, and incomplete renal tubular acidosis
Arch. intern. Med. 111, 443-448 (1963)

38. COLES, H.M.T., A. PRIESTMAN, a. H.J. WILKINSON: T-substance anormaly, an inborn error of purine metabolism
Lancet 1960/II, 1220-1223

39. CONSTANTINIDIS, J.: L'excrétion urinaire des acides aminés dans les oligophrenies endogènes

Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 96, 1-49 (1965)

40. COSTANZA, D.J., a. M. SMOLLER: Multiple myeloma with the Fanconi sydrom

Amer. J. Med. 34, 125-133 (1963)

41. COTTIER, P., J. HODLER, H. KASER, O. OETLIKER, u. E. BÜTIKOFER: Progressive Entwicklung eines Fanconi-Syndroms beim Erwachsenen unter Kontrolle der Nierenfunktion

Helv. med. acta 29, 658-668 (1962)

42. DANCIS, J., M. LEVITZ, a. R.G. WESTALL: Maple syrup urine disease: Branched-chain keto-aciduria

Pediatrics 25, 72-79 (1960)

43. DARBRE, A., a. K. BLAU: Quantitative estimation of some amino acids by gas chromatography

Biochem. J. 88, 8-9 (1963)

44. DARBRE, A., a. K. BLAU: Gas-Chromatography of volatile amino acid derivatives

J. Chromatog. 17, 31-49 (1965)

45. DEMOLE, E.: Progrès récents de la microchromatographie sur étaches minces

J. Chromatog. 6, 2-21 (1961)

46. DENT, C.E.: Argininosuccinic aciduria, a new form of mental deficiency due to metabolic causes

Proc. Roy. Soc. Med. 52, 885 (1959)

47. DENT, C.E., M. FRIEDMAN, H. GRENN, a. L.C.A. WATSON: Treatment of cystinuria
Brit. med. J. 1965/I, 403-408

48. DENT, C.E., a. J.M. WALSHE: Amino-acid metabolism
Brit. med. Bull. 10, 247-250 (1954)

49. DRUMMOND, K.W., A.F. MICHAEL, R.A. ULSTROM, a. R.A. GOOD: The Blue-Diaper syndrome: Familial hypercalcemia with nephrocalcinosis and indicanuria
Amer. J. Med. 37, 928-948 (1964)

50. EFRON, M.L.: Aminoaciduria
N. Engl. J. Med. 272, 1058-1065 (1965)

51. EFRON, M.L., E.M. BIXBY, a. Ch.V. PRYLES: Hydroxyprolinemia
II. A rare metabolic disease due to a deficiency of the enzyme "hydroxyproline oxydase"
N. Engl. J. Med. 272, 1299-1309 (1965)

52. EFRON, M.L., D. YOUNG, H.W. MOSER, a. R.A. CREADY: Simple chromatographic screening test for detection of disorders of amino acid metabolism technic using whole blood or urine collected on filter paper
N. Engl. J. Med. 270, 1378-1383 (1964)

53. EMMRICH, R., u. E. GÖTZE: Über das Vorkommen freier Aminosäuren in malignen Tumoren und den dazugehörigen Organen
Zschr. ges. inn. Med. 10, 1046-1049 (1955)

54. ERICKSON, R.J.: Familial infantile lactic acidosis
J. Pediat. 66, 1004-1016 (1965)

55. ESSER, K.: Ein dünnschichtchromatographisches Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren und Aminozuckern im Mikromaßstab

J. Chromatog. 18, 414-416 (1965)

56. FINK, K., R. B. HENDERSON, a. R. M. FINK: Beta-aminoisobutyric acid in rat urine following administration of pyrimidines

J. biol. Chem. 197, 441-452 (1952)

57. FINKELSTEIN, J. D., S. M. MUDD, F. IRREVERRE, a. L. LASTER: Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: The mode of inheritance

Science 146, 785-787 (1964)

58. FISCHL, J., a. S. SEGAL: "Small-volume" electrophoresis: Separation of amino acids

Clin. Chim. Acta 8, 399-405 (1963)

59. FOIS, A., a. L. LECCHINI: Acute cerebellar ataxia associated with some feature of the Hartnup syndrome, presentation of a case

Helv. paediat. acta 19, 42-49 (1964)

60. FÖLLING, A.: Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität

Zschr. physiol. Chem. 227, 169-179 (1934)

61. FRIMPTER, G. W., A. HAYMOVITZ, a. M. HORWITH: Cystathioninuria

N. Engl. J. Med. 268, 333-339 (1963)

62. FRODYMA, M.M., a. R.W. FREI: An improved method for the determination of amino acids by spectral reflectance

J. Chromatog. 17, 131-139 (1965)

63. GARROD, A.E.: The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality

Lancet 1962/II, 1616-1620

64. GERICKE, R.: Biochemische und klinische Studien an den Carotinoiden des menschlichen Blutserums mit Ausblick auf humangenetische Probleme

Inaug.-Diss., Med. Fakultät, Freie Univ. Berlin 1964

65. GERRITSEN, Th., a. H.A. WAISMAN: Homocystinurie: Absence of cystathionine in the brain

Science 145, 588 (1964)

66. GHADIMI, H., M.W. PARTINGTON, a. A. HUNTER A Familial disturbance of histidine metabolism

New. Engl. J. Med. 265, 221-224 (1961)

67. GLADTKE, E.: Über die Abhängigkeit der Aminoazidurie von Diurese und Eiweißzufuhr

Zschr. ges. inn. Med. 14, 273 (1959)

68. GOODMAN, H.O., J.S. KING, jr., a. J.J. THOMAS: Urinary excretion of beta-amino-isobutyric acid and taurin in mongolism

Nature 204, 650-652 (1964)

69. GROSS, J.B., J.A. ULRICH, a. J.D. JONES: Urinary excretion of amino acids in a kindred with hereditary pancreatitis and aminoacidurie

Gastroenterologia 47, 41-48 (1964)

70. GROSS, J.B., J.A. ULRICH, J.D. JONES, a. G.T. MAHER: Endogenous renal clearances of 12 individual amino acids in four apparently healthy subjects and in four amino-aciduric persons of a kindred with hereditary pancreatitis

J. lab. clin. Med. 63, 933-944 (1964)

71. GROSS, J.M.: Fanconi syndrom (adult type) developing secondary to the ingestion of outdate tetracycline

Ann. intern. Med. 58, 523-528 (1963)

72. GRUMER, H.-D.: Stoffwechselbedingte Schwachsinnsformen und ihre Erkennung
I. Der Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn (oligophrenia phenylpyruvica)

Zschr. klin. Chem. 1, 38-41 (1963)

73. GRÜTER, W.: Stoffwechselbedingter Schwachsinn

Vortrag: Berl. Gesellschaft für Psychiat. u. Neurologie, 17.11.1964

74. GRÜTTNER,: Frühdiagnose der Phenylketonurie

Kommentar: Dtsch. med. Wschr. 1964, 1127-1128

75. GUTHRIE, R., a. A. SUSI: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants

Pediatrics 32, 338-343 (1963)

76. HALVORSEN, K.S.: Hartnup disease

Pediatrics 31, 29-38 (1963)

77. HARBAUER, H.: Vorbeugung, Früherfassung und Behandlungsvorschläge beim kindlichen Schwachsinn

Dtsch. Ãbl. 1965, 1805-1809

78. HARRIS, H., L. S. PENROSE, a. D. H. H. THOMAS: Cystathioninuria

Ann. humangenet. 23, 442 (1959)

79. HARTMAN, A. F., S. H. J. WOHLTMANN, M. L. PURKERSON, a. M. E. WESLEY: Lactate metabolism, studies of an child with a serious congenital deviation

J. Pediat. 61, 165, (1962)

80. HERBERT, V., a. L. W. SULLIVAN: Forminoglutamic aciduria in humans with megaloblastic anemia: Diminution by methionine glycine

Proc. Soc. exp. biol. Med. 112, 304-305 (1963)

81. HIRSCH, W.: Besonderheiten im Aminosäurenstoffwechsel bei cerebral geschädigten Kindern im Vergleich zu Normalpopulationen

Proc. of the Second Internat. Congr. of Human Genetics, Rom, 6.-12. Sept. 1961

Ediziono Istituto G. Mendel, Roma

82. HIRSCH, W. u. F. VOGEL: Quantitative Abweichungen am Rande der Norm in den freien Aminosäuren von Serum und Urin bei schwachsinnigen Kindern

Mschr. Kinderheilk. 111, 344-353 (1963)

83. HOOFT, C., J. TIMMERMANS, J. SNOECK, I. ANTENER, W. OYAERT, Ch. VAN DEN HENDE Methionine malabsorption in a mentally defective child.

Lancet 1964, II, 20

84. HUBER, W.: Chemisches Rechnen für Laboranten

Helbig & Lichtenhahn, 3. Aufl. 1957, S. 30

85. HUDSON, F.P., R.A. DICKINSON, a. J.T. IRELAND:
Experiences in detection and treatment of phenylketonuria
Pediatrics 31, 47-57 (1963)

86. ILLIG, R. u. A. PRADER:
Primäre Tubulopathien II. Ein Fall von idiopathischem Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes (De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom)
Helv. paediat. acta 16, 622-646 (1961)

87. JACKSON, J.D., F.G. SMITH, N.N. LITMAN, C.H.L. YULLE, a. H. LATTA:
The Fanconi syndrome with cystinosis electron microscopy of renal biopsy specimens from five patients
Amer. J. Med. 33, 893-910 (1962)

88. JERVIS, G.A.:
The genetics of phenylpyruvic oligophrenia
J. ment. Sci. 85, 719-762 (1939)

89. KAKIMOTO, Y., a. M.D. ARMSTRONG:
The phenolic amines of human urine
J. biol. Chem. 237, 208-214 (1962)

90. KANIG, K.:
B-Vitamine und Nervensystem
Hippokrates 37, 749-758 (1966)

91. KANIG, K.:
Die Neurochemie als Grundlagenforschung und ihre Bedeutung für die Klinik
Med. Welt 18 (N.F.), 23-32 (1967)

92. KIIL, R., a. T. ROKKONES:
Late manifesting variant of branched-chain ketoaciduria (Maple syrup urine disease)
Acta paediat. 53, 356-364 (1964)

93. KING, J. St., jr.: Observations on the ninhydrinpositive substances in human urine

Clin. Chim. Acta 9, 441-447 (1964)

94. KISFALUDY, S., a. P. BRAUN: Einige Beobachtungen bei erhöhter Aminosäurenausscheidung (Aminoacidurie)

Acta med. Acad. Sci. Hung. 13, 197-205 (1959)

95. KLINGMÜLLER, V.: Normale und pathologische Säuremuster im menschlichen Harn
Gemeinsame Tagung der Deutschen Gesellschaft für Physiologische Chemie und der Österreichischen Biochemischen Gesellschaft, Wien, September 1962

Österrsch. Chem. Ztg. 63, 7690-7694 (1962)

96. KNORR, G.: Trichobezoar des Magens als Ursache eines Dekubitalulkus mit tödlicher Pertonitis bei mongoloidem Mädchen

Zbl. allg. Path. path. Anat. 94, 563-570 (1956)

97. KOMROWER, G.M., a. V.K. WILSON: Homocystinuria

Proc. Roy. Soc. Med. 56, 996-997 (1963)

98. KOMROWER, G.M., V. WILSON, J.R. CLAMP, a. R.G. WESTALL: Hydroxykynureninuria, a case of abnormal tryptophan metabolism probably due to a deficiency of kynureninase

Arch. Dis. Childhd. 39, 250-256 (1964)

99. KOPELMAN, H., A.M. ASATOOR, a. M.D. MILNE: Hyperprolinaemia and hereditary nephritis

Lancet 1964/II, 1075-1079

100. KRALL, A. R., P. G. LEVER, R. VILLAVERDE, a. B. BILLETT: Studies on urinary indoles in mental patients

J. Amer. med. Ass. 184, 280-282 (1963)

101. LA DU, B. N., R. R. HOWELL, P. J. MICHAEL, a. E. K. SOBER: A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria in infants

Pediatrics 31, 39-46 (1963)

102. LA DU, B. N., a. P. J. MICHAEL: An cucymatic spectrophotometric method for the determination of phenylalanine in blood

J. lab. clin. Med. 55, 491-496 (1960)

103. LINNEWEH, F.: Fortschritte in der Diagnostik heterozygoter Merkmalsträger bei erblichen Stoffwechselkrankheiten

Mschr. Kinderhk. 112, 169-173 (1964)

104. LINNEWEH, F. u. M. EHRLICH: Die renalen und prärenalen Störungen des Aminosäuren-Stoffwechsels bei phenylalaninarmer Ernährung

Kln. Wschr. 38, 904-910 (1960)

105. LINNEWEH, F., u. M. EHRLICH: Heterozygoten-Test für die Ahornsirupkrankheit (maple syrup urine disease)

Klin. Wschr. 1963, 255-257

106. LONSDAL, D., R. D. MERCER, a. W. R. FAULKNER: Maple syrup urine disease Report of two cases

Amer. J. Dis. Child 106, 258-266 (1963)

107. LOWE, Ch. U., M. TERREY, a. E. A. McLACHLAN:
Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation
Am. J. Dis. Child. 83, 164-184 (1952)

108. MABRY, C. Ch., J. C. DENNISTON, Th. L. NELSON, a. Ch. D. SON:
Maternal phenylketonuria A cause of mental retardation in children without the metabolic defect
N. Engl. J. Med. 269, 1404-1408 (1963)

109. McCAMAN, M. W., a. E. ROBINS:
Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum
J. lab. clin. Med. 59, 885-890 (1962)

110. McCARTHY, C. F., J. L. BARLAND, J. R. HAROLD, J. LYNCH, H. EDWARD, E. OWEN, a. M. P. TYOR:
Defective uptake of basic amino acids and L-cystin by intestinal mucosa of patients with cystinuria
J. clin. Invest. 43, 1518-1524, (1964)

111. McILWAIN, H.:
Biochemistry and the central nervous system
Churchill, J. & A., Ltd., London 1966

112. McMENAMY, R. H., Ch. C. LUND, G. J. NEVILLE, a. D. E. H. WALLACH:
Studies of unbound amino acid distributions in plasma, erythrocytes, leukocytes and urine of normal human subjects
J. clin. Invest. 39, 1675-1687 (1960)

113. McMURRAY, W. C., F. MOHYUDDIN, R. J. ROSSITER, J. C. RATHBUN, G. H. VALENTINE, S. J. KOEGLER, a. D. E. ZARFAS:
Citrullinuria A new amino aciduria associated with mental retardation
Lancet 1962/I, 138

114. MEDES, G.: A new error of tyrosine metabolism: Tyrinosis. The intermediary metabolism of tyrosine and phenylalanine

Biochem. J. 26, 917-940 (1932)

115. MEISTER, A.: Biochemistry of the amino acids. Academic Press, Inc., Publishers

New York 1957

116. MELLMAN, W.J., L.A. BARNESS, T.A. TEDESCO, a. D. BESSELMAN: Indolylacroyl glycine excretion in a family with mental retardation

Clin. Chim. Acta 8, 843-847 (1963)

117. MENKES, J.H.: Maple syrup disease. Isolation and identification of organic acids in the urine

Pediatrics 23, 348-353 (1959)

118. MENKES, J.H., F. RICHARDSON, a. S. VERPLANCK: Program for the detection of metabolic diseases Chromatographic screening to find metabolic deseases, especially those involving the nervous system

Arch. Neurol. 6, 462-470 (1962)

119. MEX, A., H. HIRSCH u. F. VOGEL: Untersuchungen an den Aminosäuren im Serum schwachsinniger und gesunder Kinder mit Hilfe der Säulenchromatographie

Mschr. Kinderhk. 111, 421-424 (1963)

120. MILNE, M.D.: Disorders of amino-acid transport

Brit. med. J. 1964/I, 327-336

121. MITOMA, C. H., M. AULD, a. S. UDENFRIEND: On the nature of enzymatic defect in phenylpyruvic oligophrenia

Proc. Soc. exp. biol. Med. 94, 634-635 (1957)

122. MITOMA, C. H., H. S. POSNER, D. F. BOGDANSKI, a. S. UDENFRIEND: Biochemical and pharmacological studies on o-tyrosine and its meta and para analogues: Suggestion concerning phenylketonuria

J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 188-194 (1957)

123. MORRIS, M. D., B. D. LEWIS, P. D. DOOLAN, a. H. A. HARPER: Clinical and biochemical observation on du apparently non-fatal variant of branched-chain ketoaciduria (maple syrup urine disease)

Pediatrics 28, 918-923 (1961)

124. MUDD, S. H., J. D. FINKELSTEIN, F. IRREVERRE, a. L. T. LASTER: Homocystinuria An encymatic defect. Abstract: deficiency, or absence, of cystathionine synthetase activity has been demonstrated in liver obtained from mentally retarded child with homocystinuria

Science 143, 1443-1445 (1964)

125. MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik Hrsg. Frh. H. von Kress Verlag von J. F. Bergmann, München 1966

126. MÜTING, D.: Über den Aminosäurenaufbau der Eiweißkörper Gesunder und Kranker

Zschr. ges. inn. Med. 9, 638-641 (1954)

127. MÜTING, D.: Der Aminosäuren-Haushalt des Menschen

Editio Cantor, Aulendorf, Württemberg 1958

128. MUNRO, T. A.: Phenylketonuria
Data on forty-seven British families

Ann. Eugenics 14, 60-88, (1947/49)

129. NORDMAN, J., a. R. NORDMAN: Organic acids in blood and urine

in: SOBOTKA, H., a. C. P. STEWART (Eds.) "Advances in Clinical Chemistry", vol. 4, pp 93-100

Academic Press, New York, London 1959

130. NYHAM, W. L., M. BORDEN, a. B. CHILDS: Idiopathic hyperglycinemia: A new disorder of amino acid metabolism
II. The concentrations of other amino acids in the plasma and their modifications by the administration of leucine

Pediatrics 27, 539-550 (1961)

131. NYHAM, W. L., a. B. CHILDS: Hyperglycinemia
V. The miscible pool and turnover rate of glycine and the formation of serine

J. clin. Invest. 43, 2404-2409 (1964)

132. NYHAM, W. L., J. J. CHISOLM, a. R. A. EDWARDS: Idiopatic hyperglycinemia
III. Report of a second case

J. Pediat. 62, 540-545 (1963)

133. O'BRIEN, D., a. L. J. BUTTERFIELD: Further studies on renal tubular conservation of fres amino acids in early infancy

Arch. Dis. Childh. 38, 437-442 (1963)

134. OETLIKER, O., u. H. KÄSER: Die klinische Bedeutung der Hyperaminoazidurie

Praxis 53, 1278-1280 (1964)

135. PARTINGTON, M.W.: The earles symptoms of phenylketonuria
Pediatrics 27, 465-473 (1961)

136. PATAKI, G.: Papier-, Dünnschicht- und Elektro-Chromatographie von Aminosäuren in biologischem Material
Z. klin. Chem. 2, 129-138 (1964)

137. PATAKI, G.: Dünnschichtchromatographie in der Aminosäure- und Peptidchemie
W. de Gruyter & Co, Berlin 1965

138. PATRICK, A.D.: Maple syrup urine disease
Arch. Dis. Childh. 36, 269-272 (1961)

139. PERRY, Th.L., S. BANSEN, B. TISCHLER, a. M. HESTRIN: Defective 5-hydroxylation of tryptophan in phenylketonuria
Proc. Soc. exp. biol. Med. 115, 118-123 (1964)

140. PERRY, Th.L., K.N.F. SHAW, D. WALKER, a. D. REDLICH: Urinary excretion of amines in normal children
Pediatrics 30, 576-584 (1962)

141. PFÄNDLER, U.: Genetische Probleme bei Stoffwechselleiden und biochemischen Abweichungen
Internist 4, 363-374 (1963)

142. POSER, C.M., a. L. BUNCH: Aminoaciduria in familial mental retardation
Arch. Neurol. 9, 35-45 (1963)

143. RANDERATH, K.: Dünnschicht-Chromatographie in: Monographie zu "Angewandte Chemie" u. "Chemie-Ingenieur-Technik", Nr. 78, S. 243
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstrasse 1962

144. RATHNER, S., H. MORELL, a. E. CARVALHO: Enzymes of arginine metabolism in brain

Arch. Biochem. 91, 280-289 (1960)

145. RELVAS, M.E.S.A.: Contribution à l'étude des aminoaciduries pathologique

Clin. Chim. Acta 8, 12-18 (1963)

146. RICHTER, D.: Metabolism of proteins and amino acids
in: WAELSCH, H. (Ed.) "Metabolism of the nervous system"

Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles 1957
pp 431-447

147. ROKKONES, T.: Thin layer chromatography of amino acids in urine

Scand. J. clin. lab. Invest. 16, 149-152 (1964)

148. ROSE, R.M., A. DiMASCIO, a. G.L. KLERMAN: Non-polar urinary metabolites of chlorpromazine in male schizophrenics

J. Psychiat. Res. 2, 299-305 (1964)

149. ROSENBERGER, A.: Zur Früherkennung der hepatolentikulären Degeneration (Morbus Wilson)

Inaug.-Diss., Med. Fakultät der Freien Univ. Berlin (in Vorbertg.)

150. ROSENKRANZ, A., u. W. SWOBODA: Zur Klinik und Biochemie des idiopathischen de Toni-Debré-Fanconi-Syndroms

Neue Österr. Zschr. Kinderhk. 6, 321-334 (1961)

151. ROSI, D., a. P. HAMILTON: A method for the more efficient utilization of thin-layer chromatoplates

J. Chromatog. 9, 338- (1962)

152. SAMUELS, St.: High-resolution screening of amino-acidurias

Arch. Neurol. 10, 322-326 (1964)

153. SAMUELS, St., a. N. Y. BRONX: High-resolution screening of amino-acidurias

Arch. Neurol. 10, 322-326 (1964)

154. SCHAFER, I. A., Ch. R. SCRIVER, a. M. L. EFRON: Familial hyperprolinemia cerebral dysfunction and renal anomalies occuring in a family with hereditary nephropathia and deafness

N. Engl. J. Med. 267, 51-60 (1962)

155. SCHAPER, G. u. W. HORSTMANN: Lowe-Syndrom mit Hydrocephalus Nephrocalcinose und Nephrolithiasis

Mschr. Kinderhk. 111, 17-26 (1963)

156. SCHIMKE, R., V. A. McKUSICK, Th. HUANG, a. A. D. POLLACK: Homocystinuria, studies of 20 families with 38 affected

J. Amer. med. Ass. 193, 711-719 (1965)

157. SCHMIDT, G. W.: Über die Abhängigkeit des mit dem Harne ausgeschiedenen Aminostickstoffes von der Harn-Menge

Klin. Wschr. 1958, 37-38

158. SCHNEIDERMAN, L. J.: Aminoaciduria produced by hydrocortisone in normals and in members of a family with adult Fanconi syndrome

Clin. Chim. Acta 8, 450-453 (1963)

159. SCHÖNE, D.: Die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Ricins

Inaug.-Diss., Math.-Nat. Fakultät der Freien Univ. Berlin 1958

160. SCHÖNENBERG, H.: Papierchromatographische Untersuchungen der Aminosäurenausscheidung im Urin gesunder Menschen

Klin. Wschr. 1956, 442-446

161. SCHRADER, E.: Stoffwechselstörungen als Ursache von Linsentrübungen

Ärztl. Mitt. 1963, 2033-2036

162. SCHREIER, K.: The behavior of amino acids in body fluids during development and growth: Physiologie and pathology
in: HOLDEN, J. T. (Ed.) "Amino Acid Pools" Distribution, Formation and Function of Free Amino Acids, Duarte 1961; pp 263-283

Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York 1962

163. SCHREIER, K.: Die angeborenen Stoffwechselanomalien
Grundlagen, Klinik, Therapie

G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1963

164. SCHREIER, K. u. G. LEUCHTE: Argininbernsteinsäure-Krankheit

Dtsch. med. Wschr. 1965, 864-865

165. SCHREIER, K. u. W. MÜLLER: Idiopathische Hyperglycinämie (Glycinose)

Dtsch. med. Wschr. 1964, 1739-1743

166. SCHULTZE-JENA, B.: Erbliche Fermentdefekte des Aminosäurenstoffwechsels

Ergebn. inn. Med. Kinderhk. N. F. 18, 1-46 (1962)

167. SCHWARTZ, R., P.W. HALL, a. G.J. GABUZDA, jr.:

Metabolism of ornithin and other amino acids in the cerebro-oculo-renal-syndrome

Amer. J. Med. 36, 778-786 (1964)

168. SCRIVER, Ch. R., R. B. GOLDBLOOM, a. C. C. ROY:

Hypophosphatemic rickets with renal hyperglycinuria, renal glucosuria and glycylglycinuria, a syndrome with evidence of renal tubular secretion of phosphorus

Pediatrics 34, 357-371 (1964)

169. SEILER, N., u. J. WIECHMANN:

Zum Nachweis von Aminosäuren im 10^{-10}-Mol-Maßstab.
Trennung von 1-dimethylamino-naphthalin-5-sulfonyl-amino-säuren auf Dünnschichtchromatogrammen

Experientia 20, 559-564 (1964)

170. SELBACH, H. u. W. TRAPPE:

Über die Anwendung einer neuen und einfachen Methode zur getrennten Bestimmung kleinster Mengen von freiem und verestertem Cholesterin im Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen Nerven- und Geisteskrankheiten.

Arch. Psychiatr. Nervenkr. 117, 541-554 (1944)

171. SHATUNOWA, N.F., a. I.A. SYTINSKY:

On the intracellular localisation of glutamatic decarboxylase and · -aminobutyric acid in mammalian brain

J. Neurochem. 11, 701-709 (1964)

172. SMITH, D.W., a. K.E. BOSTIAN:

Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation

J. Pediat. 65, 189-196 (1964)

173. SNYDERMAN.: An eczematoid dermatitis in histidine deficiency

J. Pediat. 66, 212-215 (1965)

174. SOUPART, P.: Free amino acids of blood and urine in the human
in: HOLDEN, J. T. (Ed.) "Amino Acid Pools" Distribution, Formation and Function of Free Amino Acids, Proc. of a Symp. on Free Amino Acids, Duarte 1961; pp 220-262

175. SQUIBB, R. L.: Thin-Layer chromatographie separation and quantitative determination of severe free amino-acids of avian liver

Nature 199, 1216 (1963)

176. SRIKANTIA, S. G., P. S. VENKATACHALAM, a. V. REDDY: Features of a case of Hartnup disease

Brit. med. J. 1964/I, 282-285

177. STAHL, E.: Dünnschichtchromatographie Ein Laboratoriumshandbuch

Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

178. STAMBAUGH, R., a. D. T. DAVIDSON, jr.: Evaluation of the amino acid excretion pattern of mental retardates as a screening technique for inborn errors of metabolism

J. Pediat. 65, 301-303 (1964)

179. STAVE, U.: Über Mechanismus und klinische Bedeutung der renalen Aminosäuren-Ausscheidung

Klin. Wschr. 1957, 860-866

180. STEIN, W. H.: A chromatographic investigation of the amino acid constituens of normal urine

J. biol. Chem. 201, 45-58 (1953)

181. STICH, W.: Angeborene Stoffwechselstörungen und Stoffwechselkrankheiten

Internist 1, 299-308 (1960)

182. STROHMEYER, G.: Exudative Enteropathie

Gastroenterologia 101, 323-329 (1964)

183. SVENNEBY, G., E. KVAMME, a. L. EITINGER: Levopromazine (Nozinan) Medication as a source of error in the laboratory diagnosis of phenylketonuria

Scand. J. clin. lab. Invest. 17, 260-264 (1965)

184. TADA, K., Y. WADA, a. T. OKAMURA: A case of maple sugar urine disease

Tohoku J. exp. Med. 79, 142-147 (1963)

185. TALLAN, N. H.: Free amino acids in brain after administration of imipramine, chlorpromazine and other psychotropic drugs
in: HOLDEN, J. T. (Ed.) "Amino Acid Pools" Distribution, Formation and Function of Free Amino Acids
Proc. of a Symp. on Free Amino Acids, Duarte 1961, pp 465-470

Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York 1962

186. TALLAN, H. H.: A survey of the amino acids and related compounds in nervous tissue
in: HOLDEN, J. T. (Ed.) "Amino Acid Pools" Distribution, Formation and Function of Free Amino Acids
Proc. of a Symp. on Free Amino Acids, Duarte 1961
pp 471-485

Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York 1962

187. TANIGUCHI, K., a. L. R. GJESSING: Studies on tyrosinosis: II. Activity of the transaminase parahydroxyphenyl-pyruvate oxydase, and homogentisic-acid oxydase

Brit. med. J. 1965/I, 968-969

188. TASHIAN, R. E.: Inhibition of brain glutamic acid decarboxilase by phenylalanine, valine and leucine derivatives. A suggestion concerning the etiology of the neurological deffect in phenylketonurie and brainched-chain ketonurie

Metabolism, 10, 393-402 (1961)

189. TERAO, T.: Studies of amino acid metabolism

Psychiat. Neurol. 60, 2061-2104 (1961)

Ref.: Zbl. Neurol. 163, 225-226 (1961)

190. THIER, S., M. FOX, S. T. SEGAL, a. L. E. ROSENBERG: Cystinuria: in vitro demonstration of an intestinal transport defect

Science 143, 482-484 (1964)

191. UDENFRIEND, S., a. J. R. COOPER:

Assay of L-phenylalanine as phenylethylamine after enzymic decarboxylation; application to isotopic studies

J. biol. Chem. 203, 953-960 (1953)

192. VISAKORPI, J. K., a. A. L. PURANEN:

High-voltage paper elektrophoresis
A rapid method for determination of urinary amino acids

Scand. J. clin. lab. Invest. 10, 196-202 (1958)

193. VISSER, H. K. A., H. W. VEENSTRA, a. C. PIK:

Hyperglycinaemia and hyperglycinuria in a newborn infant

Arch. Dis. Child. 39, 397-402 (1964)

194. VOGEL, F., A. MEX u. W. HIRSCH:

Über die Ausscheidung von Kreatinin, Kreatin und Gesamtaminosäuren bei geistig zurückgebliebenen im Vergleich zu normalen Kindern

Acta psychiat. scand. 39, 181-201 (1962)

195. de VRIES, A., S. KOCHWA, J. LAZEBNIK, M. FRANK, a. M. DJALDETT:

Glycinuria, a hereditary disorder associated with nephrolithiasis

Amer. J. Med. 23, 408-415 (1957)

196. WAISMAN, H. A., H. L. WANG, H. F. HARLOW, a. R. R. SPONHOLZ:

Experimental phenylketonuria in the monkey

Proc. Soc. exp. biol. Med. 101, 864-865 (1959)

197. WALLIS, K., S. BEER, a. J. FISCHL:

A family affected by argininosuccinic aciduria

Helv. Paediat. Acta 18, 339-348 (1963)

198. WESTALL, R. C.: The Free amino acids of body and some hereditary disorders of amino acid metabolism
in: HOLDEN, J. T. (Ed.) "Amino Acid Pools" Distribution, Formation and Function of free Amino Acids
Proc. of a Symp. on Free Amino Acids, Duarte 1961, pp 195-219
Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, London, New York 1962

199. WESTALL, R. C.: Dietary treatment of a child with maple syrup urine disease (Branched-chain ketoaciduria)
Arch. Dis. Child. 391, 485-491 (1963)

200. WILLIAMS, R. J.: Biochemical individuality The basis for the genetotrophic concept
J. Wiley & Sons, Inc., New York 1956

201. WOLF, H.: Angeborene Stoffwechselanomalien
in: "Medizin und Ernährung" Jhrg. 2, Hft. 2, S. 28-31 1962

202. WOODY, N. C.: Hyperlysinemia
Amer. J. Dis. Child. 108, 543-553 (1964)

202. WOODY, N. C., a. J. A. HARRIS: Family screening studies in maple syrup urine disease (Branched-chain ketoaciduria)
J. Pediat. 66, 1042-1048 (1965)

203. WOOLF, L. I.: Recent work on phenylketonurie and maple syrup urine disease (Leucinosis)
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 824-826 (1962)

204. WOOLF, L.I.: Inherited metabolic disorders: Errors of phenylalanine and tyrosine metabolism in: SOBOTKA, H., a. C.P. STEWART (Eds.) "Advances in Clinical Chemistry", vol. 6, pp 98-208

Academic Press, New York, London 1963

205. WRIGHT, St.W., a. G. TARJAN: Phenylketonuria

Amer. J. Dis. Child, 93, 405-419 (1957)

206. ZETTERSTROM, R.: Tyrinosis

Ann. N.Y. Acad. Sci. 111, 220-226 (1963)

Nr.	Kg.	Alter	Kreatinin in mg%	Harnmenge	Nr.	Kg.	Alter	Kreatinin in mg%	Harnmenge
1	Bi	3	76,9	3x	23	St1	8	214,1	direkt
2	Bi	3	139,1	3,9; 2x	24	St1	8	331,2	6,6; 1x
3	Bi	3	91,5	8,3; 4x	25	St1	8	97,0	9,5; 4x
4	Bi	4	102,5	direkt	26	Bi	9	161,0	6,1; 2x
5	Bi	4	208,6	direkt	27	St1	9	113,5	1,4; 2x
6	Bi	4	80,5	6,1; 4x	28	St1	9	232,4	1,6; 1x
7	Bi	5	135,3	3,5; 2x	29	Bi	10	226,9	1,3; 1x
8	St2	5	113,5	1,4; 2x	30	Bi	10	150,1	5,0; 2x
9	St2	5	56,7	1,3; 4x	31	St1	10	155,6	5,6; 2x
10	St2	5	75,0	5,0; 4x	32	St1	10	65,9	3,2; 4x
11	Bi	6	102,5	2x	33	St1	10	261,7	3,1; 1x
12	Bi	6	111,6	1,2; 2x	34	St1	10	56,7	1,3; 4x
13	Bi	6	151,9	5,2; 2x	35	St1	10	139,1	3,9; 2x
14	St2	6	173,9	7,4; 2x	36	St1	10	142,7	4,3; 2x
15	St2	6	221,4	1,1; 1x	37	St1	11	108,0	0,8; 1x
16	St2	6	102,5	2x	38	St1	11	232,4	1,6; 1x
17	St2	6	139,1	3,9; 2x	39	St1	11	106,1	0,6; 2x
18	St2	7	157,4	5,7; 2x	40	St1	12	61,2	2,2; 4x
19	Bi	7	73,2	4,6; 4x	41	St1	13	128,1	2,8; 2x
20	Bi	7	215,9	0,8; 1x	42	St1	13	144,6	4,5; 2x
21	St1	7	184,8	8,5; 2x	43	St1	13	135,4	3,5; 2x
22	St1	8	93,3	8,7; 4x					

Tabelle 1: Standardisierung nach dem Kreatiningehalt

Nr. = Untersuchungsnummer
Kg. = Krankengut
Alter = in Jahren
Harnmenge = ml Aqua dest., die einer Harnmenge von 10 ml hinzugefügt werden. Die nachstehende Zahl gibt die Häufigkeit des Auftrages der so gewonnenen Verdünnung an.

Bi = Biberbau
St1 = Station 1 der Klinik für Jugendpsychiatrie
St2 = Station 2 der Klinik für Jugendpsychiatrie

Nr.	Alter	C.	Spezifisches Gewicht	Kreatininge-halt (mg%)	Nr.	Alter	C.	Spezifisches Gewicht	Kreatininge-halt (mg%)
1	9		1,0028	219,6	7	13	VI	1,0036	190,3
2	10		1,0028	210,5	8	14		1,0016	104,3
3	10		1,0032	253,7	9	14	VI	1,0026	137,3
4	11	II	1,0024	177,5	10	14		1,0034	190,3
5	11	II!	1,0034	181,3	11	14		1,0024	184,8
6	12	II	1,0028	155,5	12	16		1,0038	300,1

Tabelle 1a: Spezifisches Gewicht und Kreatiningehalt

Alter = in Jahren

C. = Chromatographische Auffälligkeiten

II = Verstärkungen des Hauptkomplexes insgesamt

II! = Besonders starkes Hervortreten des Hauptkomplexes

VI = Verstärkungen von Flecken unterhalb des Hauptkomplexes

Institution	G	A	%	I	II	III	IV	V	VI
Elisabeth-Stift (Normale)	76	5! 7 (3)	15,8	1! 5	1! (3)		1I!	1! 1	1! 1I
Wiesengrund Heilpäd.Abt. (Hilfsschule)	83	2! 8	12,0	3 (1)	1!		2	1 1I 1III	1I!
Wiesengrund Station 1 (6-16 Jahre)	22	1! 2 (3)	13,6	2	(3)			1IV!	
Wiesengrund Station 2 (2-6 Jahre)	36	4! 5 (1)	25,0	1 (1)	1		1I	2!	1! 1II! 2
Dachsbau (Sammel-klasse)	31	3! 3 (2)	19,4	1 (1)			1	1! 1I!	1! 1 (1)
Biberbau (Nicht-Förderbare	30	2! 1	10,0			1		1I!	1!
Bonhoeffer-Heilstätte Kinderstat.	27	2 (2)	7,4	1 (2)				1I	
Landes-nervenklinik kinderstat.	14	1!	7,1						1!
Psych.-Neurol. Klinik der Freien Univ.	1	1!			1I!				
Summe	320	19! 28 (12)	14,7	1! 13 (5)	3! 1 (6)	1	1! 4	7! 5	7! 4 (1)

Tabelle 2:

Übersicht über die chromatographischen Auffälligkeiten bei Verwendung von Propanol-Ammoniak(70:30 v/v)als Laufmittel

G = Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle
A = Zahl der auffälligen Befunde
! = stark auffällig
() = nur fraglich auffällig
% = Anteil der auffälligen Befunde in Prozent von A ohne Berücksichtigung fraglicher Auffälligkeiten
I = Verstärkungen des Gesamt-Chromatogrammes
II = Verstärkungen des Hauptkomplexes insgesamt
III = Verstärkungen im oberen Anteil des Hauptkomplexes
IV = Verstärkungen im unteren Anteil des Hauptkomplexes
V = Verstärkungen oberhalb des Hauptkomplexes
VI = Verstärkungen unterhalb des Hauptkomplexes
Römische Ziffern hinter den arabischen bezeichnen eine entsprechende zusätzliche Auffälligkeit

Institution	G	A	%	I	II	IV	V	VI
Wiesengrund Heilpäd. Abt. (Hilfsschule)	134	4! 17 (1)	15,7	1! 3	1	1 I! 6 21 (1)		1! 1 IV! 3 1 I 1 IV
Wiesengrund Station 1 (6-16 Jahre)	41	3! 8 (1)	26,8	3		1 1 I	2	3! 1 (1)
Wiesengrund Station 2 (2-6 Jahre)	39	3! 3	15,4	1! 1		1 1 I	1!	1 I!
Biberbau (Nicht-Förderbare)	22	1! 2	13,6	1!				2
Summe	236	11! 30 (2)	17,3	3! 7	1	1! 12 (1)	1! 2	6! 8 (1)

Tabelle 3: Übersicht über die chromatographischen Auffälligkeiten bei Verwendung von Propanol-Ammoniak (70:30 v/v) als Laufmittel (Serie II)

arabische Ziffern = Anzahl der Fälle
römische Ziffern = Art der Auffälligkeiten
Weitere Erklärungen siehe Tabelle 2

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Cy	n	n	5	5	5	5	4	10	5	4	5	5	10	8	5	8
Gly	n	n		4	8	20	50	30	30	25	30	15	15	5	10	10
Se	n	n	5	5	5	8		35	5		5	8	10		5	10
Tau	n				5		4	20	4	4					4	10
Al	n	n	5	5	5	20	20	15	8	10 +Thr	15	8	8	4	5	5
Glu	n	n						10				5	8		5	5
Glu s	n	n	4	10	8	4	10	15	10	15	10	5	5	5	5	4
BAIB	n	n				5 +Hi	5 +Hi				20		8			
Ass				5			5	5			4					
Thr								5								
E	VI II	VI!	I	VI!	V! I	I	I	V! IV	IV	VI! I	IV	I	VI!	VI!	IV	III

Tabelle 3a: Zweidimensionale Papierchromatographie eindimensional auffälliger Harne (Angaben in Taurin-Einheiten)

Cy = Cystin Gly = Glycin Se = Serin Tau = Taurin
Al = Alanin Thr = Threonin Hi = Histidin Glu = Glutamin
Glus = Glutaminsäure BAIB = ß-Aminoisobuttersäure
Ass = Asparaginsäure E = Auffälligkeiten bei eindimensionaler DC n = normal

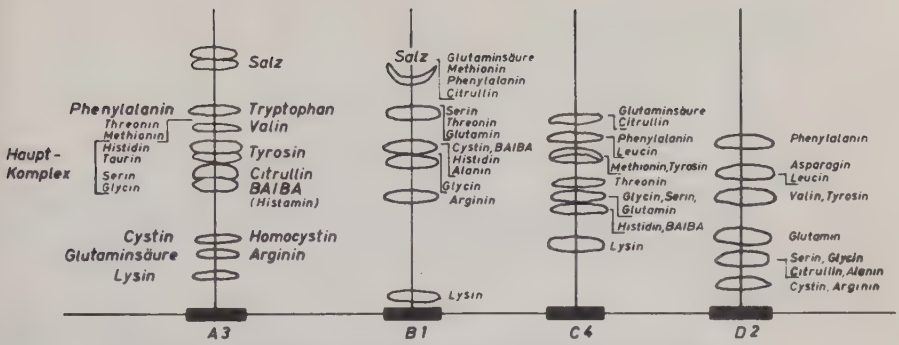

Tabelle 4a: Laufhöhe von AS-Testsubstanzen bei eindimens.DC.

Laufmittel: Ninhydrin-Färbung
A = n-Propanol/34%iges Ammoniak(70:30 v/v)
B = Chloroform/Methanol/17%iges Ammoniak(40:40:20 v/v)
C = n-Butanol/Äthanol/Wasser(60:40:40 v/v)
D = Phenol/Wasser(75:25 g/v) arab.Ziffern:siehe Tab.4b

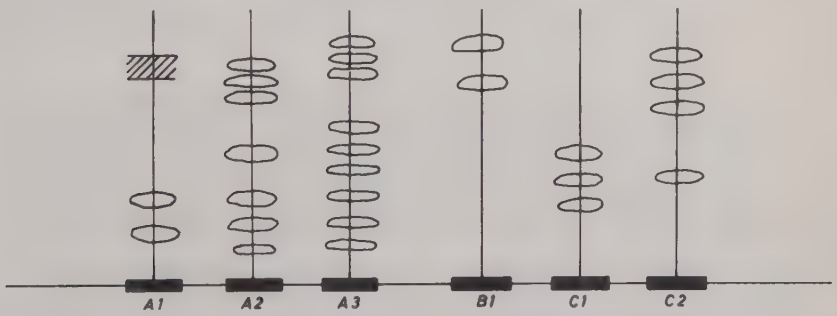

Tabelle 4b: UV-Licht-Darstellung bei eindimensionaler DC.

1 = nach dem ersten Trennvorgang
2 = nach dem zweiten Trennvorgang
3 = nach dem dritten Trennvorgang
4 = nach dem vierten Trennvorgang

Laufmittel:siehe Tabelle 4a

Glycin	123 (53-312)	94 (35-244)	50,3 (12,4-106,6)	(68-199)	31 19,0%	91,9	98,3	153,6
Histidin	133 (20-320)	93 (47-156)	101,6 (45,9-199,3)		7,9 4,8%			
1-Methylhistidin	69 (9-210)		19,5 (4,0-46,2)					
3-Methylhistidin	48 (33- 87)		19,8 (9,4-42,0)					
Taurin	105 (27-300)	127 (85-192)	53,7 (7,9-121,2)	(86-294)	4,3 2,6%			
Glutamin	68 (40-103)	107 (72-128)	60,3 (34,2-117,5)	unter 10	31 19,0%	60,8	77,4	112,2
Serin	40 (22-75)	77 (35-149)	29,6 (16,5- 46,3)	(27- 73)	14,8 9,0%			
Alanin	23 (5-71)	76 (29-116)	21,2 (9,1-35,8)	(21- 71)	25 15,2%	35,1	45,8	
Cystin	10 (0-33)	70 (33-105)	12,9 (4,9-18,9)	(10- 21)	1,6 1,0%	36,3	50,0	25,9
Glutaminsäure	(7-40)	15 (8- 27)		(8- 40)	4,8 2,9%	12,5	17,9	
Lysin	8 (o-48)	48 (18-112)	30,6 (9,3-93,9)		11,2 6,8%			
Threonin	20 (2-50)	16 (5-25)	17,9 (10,1-24,9)	(15- 53)	8,5 5,2%	17,9		
Tyrosin	17 (7-50)	11 (5-18)	15,2 (7,3-21,2)	(15- 49)	5,7 3,5%			
Phenylalanin	13 (6-41)	8 (2-15)	7,6 (4,0-17,5)	(9- 26)	4,8 2,9%			
β -Aminoisobuttersäure	26 (6-52)		12,0 (4,7-28,7)					
Leucin	10 (2-25)	11 (7-30)	5,8 (2,8-10,9)	(9- 24)	12,7 7,7%			
Isoleucin	13 (5-30)	0 (0)	4,5 (2,3- 7,3)	(12- 28)				
Methionin	6 (3-12)	69 (28-95)	7,5 (3,0 -14,2)	(5- 14)	14,3 8,7%			
Valin	8 (0-30)	53 (22-87)	3,5 (1,7 - 6,0)	unter 10	14,3 8,7%			
Arginin	5 (0-14)	9 (4-23)			6,9 4,2%			
Prolin/Hydroxyprolin	0	0		unter 10				
Asparaginsäure	6 (2-29)	5 (0-12)		unter 10				
Tryptophan		17 (9-27)						
Ornithin	2 (0-11)							
α -Aminobuttersäure			3,5 (1,6- 7,9)					
Äthanolamin			13,1 (3,8-18,7)					
Cystathionin			6,7 (4,3-13,9)					

Tabelle 5:

T a g e s a u s s c h e i d u n g d e r A m i n o s ä u r e n
n a c h A n g a b e n v e r s c h i e d e n e r A u t o r e n (in mg)

% = Originalangaben in Flächenprozenten der Absorptionskurven
Zahlen darüber = Umrechnungswerte bezogen auf einen Wert von 25 mg für Alanin

UV / NF	0	1	2	3	Summe nur UV
0	117	7	8	3	18
1	8	3	2	1	
2	5	3	1		
3				2	12
Summe nur N. F.	13				Summe UV + NF

Tabelle 6:

Vergleich chromatographischer Auffälligkeiten im U. V. -Licht und nach Ninhydrin-Färbung

Die Felder der Waagerechten bezeichnen die Auffälligkeiten (Fallzahl) im UV-Licht, die Felder in der Senkrechten die Auffälligkeiten nach Ninhydrin-Färbung. Die eindimensionale DC erfolgte in den Laufmitteln:

A = n-Propanol-34 %iges Ammoniak (70:30 v/v)

B = Chloroform-Methanol-17 %iges Ammoniak (40:40:20 v/v)

C = n-Butanol-Äthanol-Wasser (60:40:40 v/v)

0, 1, 2, 3 = Anzahl der Fließmittel, durch die Auffälligkeiten entstanden

Ahornsyrup-Krankheit	curryartiger Uringeruch (oft erst vor dem Tode)
Arginin-Bernsteinsäure-Schwachsinn	Psycho-somatische Retardation, brüchiges Haar, Lebervergrößerung
Cystinosis	Corneakristalle, Rachitis, Appetitlosigkeit, Durst, Obstipation
Cystinurie	Nierensteine, mäßige Splenomegalie
Fanconi-Syndrom	Zwergwuchs, Rachitis, Glukosurie, Hyperphosphaturie
Galaktosämie	Hypoproteinämie mit Ödemen und Aszites, Hypoprothrombinämie, Hepatomegalie, Ikterus, Hypotonie, Linsentrübung
Glycinose	Neutropenie, Thrombozytopenie, gelegentlich Osteoporose
Histidinämie	verzögerte Sprachentwicklung, gelegentlich Kleinwuchs
Homocystinurie	Linsendislokation, Thromboembolieneigung, Genu valgum, Pes planus
Lowe-Syndrom	Hyperphosphaturie, hohes Urin-pH, psycho-motorische Retardation, doppelseitige Katarakte
Luder-Sheldon-Syndrom	Renale Glukosurie, hypophosphatämische Rachitis
Phenylketonurie	Mäusegeruch des Urins, Kreislaufhypotonieneigung, pithekoide Körperhaltung
Thelander-Imagara-S.	Muskelhypotonie, versch. kongenitale Anomalien
Wilson'sche Krankheit	Leberzirrhose, Kayser-Fleischner-Ring der Iris, Parkinson, schwankendes Manifestationsalter

Tabelle 6a:

Krankheitsunterscheidende Besonderheiten und Syndrome

Stoffwechselkrankheit	Farbauslösende Metabolite, Besonderheiten	Farbreaktion
Phenylketonurie	Phenylbrenztraubensäure Positiv bei 6-12 facher Phenylalanin-Konzentration im Blut (entsprechend 0,3-1,2 g/die), oft erst 4 Wochen nach der Geburt	grün bis grün-blau
Tyrosinurie	p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure Bei 1% junger Kinder positiv	grün
Verzweigtketten-Ketonurie	Indolylmilchsäure, Indolylessigsäure, Leucin, Isoleucin, Alloleucin, Valin	grün
Oast-house-syndrome	α-Hydroxybuttersäure, Phenylalanin und Methioninvermehrung	grün
Histidinämie	Imidazolylmilchsäure und Imidazolylessigsäure	grün
Hydroxy-kynureninurie	Tryptophan-Metabolit	grün-braun

Tabelle 7:

Einfache labor-diagnostische Methoden:

Eisenchlorid-Probe

Reagenz	Besonderheiten	Stoffwechselstörung
Phenistix	enthält 2,4-Dinitrophenylhydrazin in n-HCl und Ferriamoniumsulfat	Wie bei der Eisenchlorid-Probe
Guthrie-Test	positiv bei einem Phenylalaningehalt des Blutes über 8 mg% und bei 21% der Kinder zwischen dem 3.und 10.Lebenstag	Phenylketonurie
2,4-Dinitrophenylhydrazin-Probe	gelber Niederschlag	Tyrosinurie
Cyanid-nitroprussid-Reaktion	bei schwefelhaltigen Aminosäuren positiv	Cystinurie Homocystinurie
Obermeyers-Preussisch-Blau-Reaktion	bei Indikanvermehrung und Indolabnormitäten	z.B.Hartnup-Syndrom
Sulkowitch-Probe	Trübung bei Calcium-Vermehrung	Blue-diaper-Syndrom
Alcian-Blau-Reaktion	Mukopolysaccheride	Gargoylismus
Ehrlichs-Aldehyd-Reaktion	blau durch 5-Hydroxy-anolessigsäure	"gelbe Tumoren"
Acetest	Aceton	Azidose
Sulfosalicyl	Trübung bei Eiweiß	Nierenaffektionen
Glukotest	negativ bei Galaktosurie	Diabetes mellitus
Fehling-Reaktion	positiv bei stärkeren Mellitosurien	Galaktosämie

Tabelle 8:

W e i t e r e e i n f a c h e
l a b o r - d i a g n o s t i s c h e M e t h o d e n

Autor	Zahl der Untersuchten	Phenyl-ketonurie	Verhältnis	andere spezifi-sche	un-spezifi-sche
CARSON u. NEILL	4000	49	1 : 82	15	5
BICKEL	1915	96	1 : 20	40	30
BERRY	700	20	1 : 35	11	13
MENKES et.al.	400	7	1 : 57	8	14
Eigene	500	1	1 : 500	1	16

Tabelle 9:

Häufigkeit der Hyperaminoaziduriен in verschiedenen Reihenuntersuchungen

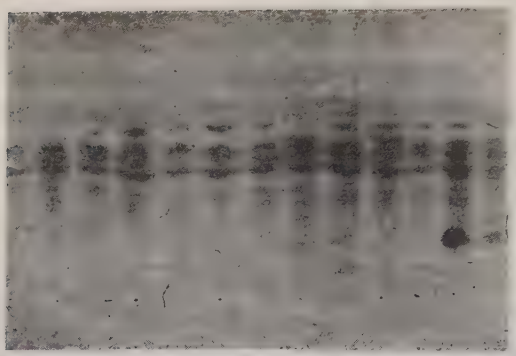

Abbildung: 1
Eindimensionales
AS-Chromatogramm.
Dreifach mit
n-Propanol/34%igem
Ammoniak(70:30 v/v)
Punktförmiger Auftrag
2.Reihe von rechts:
Cystinurie

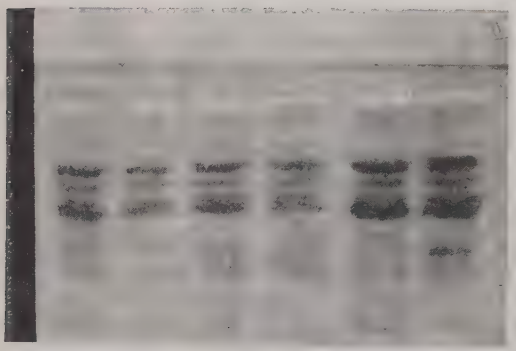

Abbildung: 2
Eindimensionales
AS-Chromatogramm.
Dreifach mit
n-Propanol/34%igem
Ammoniak(70:30 v/v)
Strichförmiger Auftrag

Abbildung: 3
Reproduktion aus:
GHUDIMI H.und SHWACHMAN
"A SCREENING TEST FOR
AMINOACIDURIA"

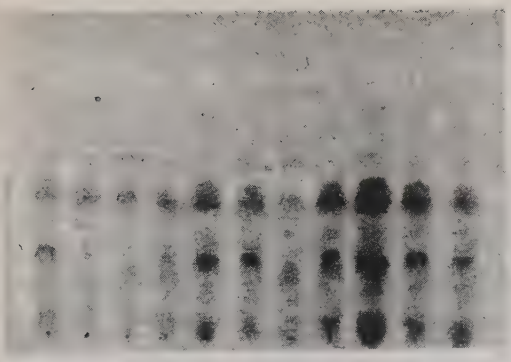

Abbildung: 4

Eindimensionales
AS-Chromatogramm.
Vierfach mit
n-Butanol/Äthanol/Wasser
(60:40:40 v/v)

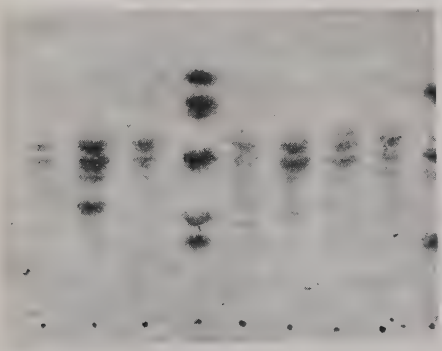

Abbildung: 5

Eindimensionales
AS-Chromatogramm.
Dreifach mit
n-Propanol/34%igem Ammoniak (70:30v/v)
2.Reihe von links:
renal bedingte HAA
4.Reihe von links:
AS-Testgemisch

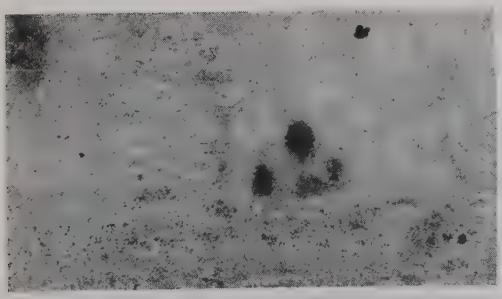

Abbildung: 6

Zweidimensionales
AS-Chromatogramm.
Dreifach mit
n-Propanol/34%igem Ammoniak (70:30v/v)
Zweifach mit
Phenol/Wasser (75:25 g/v)

DANKESWORTE

Herrn Priv.-Dozent Dr. K. Kanig, jetzt Vorsteher der Abteilung für Neurochemie der Nervenklinik der Universität des Saarlandes in Homburg verdanke ich Thema und verständnisvolle Unterstützung. Herr Prof. Dr. H. Selbach, Direktor der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, förderte mich durch so prompte und gründliche Durchsicht der Arbeit. Herr Dr. G. Nissen, Ärztlicher Direktor der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund und Herr K. Mangelsdorf, Verwaltungsdirektor ebendort, verhalfen mir zur technischen Durchführung der Untersuchungen. Herr Prof. Dr. H. Bickel, jetzt Direktor der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, war so freundlich, mehrere uns auffällig erscheinende Urinproben zur Kontrolle zu untersuchen, eine der Testsubstanzen zur Verfügung zu stellen und wertvolle Hinweise zu geben.

Es muß auch die tatkräftige Hilfe der medizinisch-technischen Assistentinnen der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin in der Ulmenallee, Frau S. Kluwe, Frau U. Nordhausen und Fräulein Ch. Wiere, des Laboranten Herrn W. Haase, der Herren Dr. W. Oesterle und Herrn W. Mauruschat - damals Doktoranden - sowie der medizinisch-technischen Assistentinnen der Städtischen Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund, Fräulein A. Anhalt, Fräulein M. Fleischer und Fräulein K. Richter erwähnt werden.

Bei der Materialbeschaffung waren mir freundlicherweise behilflich Frau Dr. C. Espe in der Städtischen Karl-Bonhoeffer-Nervenklinik, Herr Oberarzt J.-A. Alte in den Kinderheimen des Deutschen Roten Kreuzes Biberbau und Dachsbau und die Schwestern des Evangelischen Elisabeth-Stiftes Hermsdorf. Selbstverständlich möchte ich auch allen Erziehern und Pflegekräften sowie den Bibliothekarinnen im Städtischen Krankenhaus Westend und in der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin, die mich unterstützten, danken.

LEBENSLAUF

Am 13.9.1931 wurde ich in Karlsruhe (Baden) geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch war ich bis einschließlich Obersekunda Schüler des altsprachlichen Berthold-Gymnasium in Freiburg im Breisgau. Dort legte ich 1950 als Schulfremder die Reifeprüfung ab.

Mein vorklinisches Studium absolvierte ich in Freiburg, Kiel und Berlin, wo ich 1954 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die klinischen Semester besuchte ich in Innsbruck, Freiburg, Kiel und Berlin. Im Januar 1957 bestand ich an der Freien Universität Berlin die Ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg, an der Universitäts-Frauenklinik Kiel, am Städtischen Krankenhaus St-Blasien (Schwarzwald) und auf der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim ab. In den Jahren 1959 bis 1960 studierte ich an den Universitäten Freiburg und Berlin je ein Semester Psychologie.

Nach einer Tätigkeit als Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus Tegel-Süd von 1960 bis 1964 erlangte ich die Facharztanerkennung für das Gebiet der Inneren Medizin. Anschließend war ich ein Jahr lang in der Klinik für Jugendpsychiatrie Wiesengrund in Berlin-Hermsdorf tätig, wo ich im Herbst 1964 meine Tätigkeit als Doktorand begann.

Meine Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie setzte ich im April 1965 an der Landesnervenklinik Berlin und seit Februar 1967 auf der Neurologischen Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin fort.